

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA y FARMACOLOGÍA**

**ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES  
CRÍTICOS CON NECESIDAD DE VENTILACIÓN  
MECÁNICA**

**Memoria para optar al grado de doctor presentada  
por Óscar Peñuelas Rodríguez**

**Madrid, noviembre de 2017**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**



**PROGRAMA DE DOCTORADO DE FARMACOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA**

**Análisis de la mortalidad de los pacientes críticos con  
necesidad de ventilación mecánica**

**TESIS DOCTORAL**

**Presentada por: Óscar Peñuelas Rodríguez**

**Director: Dr. José Ángel Lorente Balanza**

**Tutor académico y co-director: Dr. Luis Monge Sánchez**

**08 Noviembre 2017**

**“It is not his possession of knowledge, of irrefutable truth, that makes the man of science, but his persistent and recklessly critical quest for truth”.**

**The Logic of Scientific Discovery, Hutchinson of London, 1959: 281-282**

**Karl Popper (1902- 1994)**

## **Agradecimientos**

*La consecución de la tesis doctoral es siempre un esfuerzo personal para cualquier investigador. Sin embargo, es imprescindible la colaboración y apoyo de numerosas personas que sin duda han contribuido a la culminación de este proyecto académico. Por lo tanto, es dignamente justo mostrarles mi reconocimiento personal y mi más sincero agradecimiento. Todos han influido en mi trayectoria para convertirme en el profesional que soy actualmente, pero me permito la licencia de nombrarlos como homenaje a su altruista y solidaria ayuda e influencia.*

*No podría empezar mi agradecimiento sin dar las gracias a los pacientes críticos y a sus familiares a que he tenido la oportunidad de tratar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los pacientes críticos me han ofrecido la oportunidad de conocer la enfermedad en todas sus dimensiones y dar lo mejor de mí para poder mejorar su situación. Espero haber podido ayudarles humildemente durante su enfermedad y, aunque a veces el desenlace de la enfermedad crítica fuese triste, también se sintieran acompañados por mí y reconfortados durante el trance del ingreso en la UCI.*

*El Dr. José Ángel Lorente Balanza, director de mi tesis, fue el primero en ofrecerme la oportunidad de comenzar en el campo de la investigación y supo enseñarme que las recompensas de la dedicación a la investigación, tanto clínica como experimental, satisfacen tanto facetas científicas como personales y contribuyen a mejorar al profesional médico, ayudándole en la toma de decisiones clínicas diarias para mejorar al paciente crítico. Sin su continuo apoyo, sin su docencia cotidiana no alcanzo a imaginar la clase de médico que sería ni dónde estaría actualmente.*

*Mi agradecimiento para el r. Luis Monge por su actitud siempre positiva con el desarrollo del proyecto y por su inestimable colaboración continua y orientación para la consecución de esta tesis doctoral.*

*El Dr. Andrés Esteban se ha preocupado por mi formación como intensivista y me brindó la oportunidad de desarrollarme como investigador. Espero que con este proyecto pueda estar a la altura de la clase de investigador que él quiere que sea y le estoy profundamente agradecido por su ejemplo diario de honestidad, profesionalidad y liderazgo.*

*Al Dr. Fernando Frutos Vivar, porque es uno de los modelos de médico intensivista que me ha enseñado todo sobre la ventilación mecánica a pie de cama y me ha transmitido con sabia humildad el afán de superación, la curiosidad del conocimiento crítico y el compromiso de servir y ayudar a los pacientes. No podría ser otro médico sin su ayuda solidaria, su afán de mejorar continuamente y su capacidad docente. Esta tesis es indudablemente parte de su enseñanza hacia mí y un homenaje como mi mentor y amigo.*

*Al Dr. Nicolás Nin, amigo y compañero, por su paciencia y generosidad. Gracias a su dedicación y tiempo he podido aprovechar su ayuda y mejorar como médico y persona.*

*Al Dr. Miguel Ángel de la Cal quien me inculcó el espíritu crítico en el ejercicio de la práctica clínica, me enseñó la Medicina Intensiva y me enseñó al mismo tiempo, el rigor de la metodología*

*clínica. Me siento orgulloso de haberlo tenido como uno de mis profesores de la profesión médica e investigadora y por ello, le estoy profundamente agradecido.*

*Agrezco a los Dres. Haibo Zhang y Arthur S. Slutsky por haber tenido conmigo la voluntad de enseñarme los conocimientos científicos más sólidos de la insuficiencia respiratoria. Han sido un ejemplo de científicos y a quienes les considero modelos insustituibles de mi formación.*

*A los Dres. Alfonso Muriel y Victor Abaira con los que aprendí las bases de la metodología en investigación clínica para completar mi formación como médico e investigador.*

*A todos los investigadores, coordinadores nacionales y colaboradores locales del VENTILA Group que han contribuido con su esfuerzo y entusiasmo.*

*A todo el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Getafe.*

*A Pilar Losada, porque siempre ha tenido un gesto amable y me ha ayudado con la parte administrativa de todo el proceso como residente, investigador y doctorando. Le doy las gracias por su tiempo y dedicación a mí, que estoy seguro que se salía de sus competencias habituales.*

*A mis amigos personales Carlos Ayuso, David Carrasco, David Montes, Óscar Martínez, Óscar Serna, Fernando Gil Ares, que con su apoyo incondicional.*

*Mi familia, mi madre Maite, mis hermanos Juanjo y Marisa, ajenos al mundo de la Medicina y de la Investigación pero que siempre me han animado a ser un buen médico, a concluir la tesis y poder ayudar lo máximo posible a los pacientes. Estoy orgulloso de tenerlos como familia y siempre serán el apoyo fundamental en mi carrera y en mi vida.*

*A Lola y Fernando porque sin su generosa ayuda me hubiera sido imposible la redacción de esta tesis.*

*A Reyes, mi amor. Espero que este proyecto haya quedado a la altura de tu más altruista esfuerzo y generosidad para conmigo durante todo este tiempo. Esta tesis es tan tuya como mía.*

*Quiero dedicar mi trabajo a mi padre Juanjo. Eres mi modelo de vida y tu abnegada dedicación para convertirme primero en una persona honesta y por transmitirme los valores que forman parte de mí. Todos estos valores son la única herencia a la rindo pleitesía y son más sagrado para mí. No recuerdo las veces que me preguntaste por el estado de mi tesis y de la ilusión que te hacía que la culminara. Dudo haberte dicho suficientes veces cuánto te quiero y el agradecimiento vital y admiración que te tengo. Sólo puedo hacerte un homenaje diario transmitiendo lo mismo que tú me enseñaste a tu nieta Vera y ejercer la Medicina y tratar a los pacientes tal y como decías que tenía que hacerlo. Muchas gracias papá. Te quiero papá, siempre.*

# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ABREVIATURAS</b>   | <b>4</b>  |
| <b>RESUMEN</b>  | <b>8</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>12</b> |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>   | <b>15</b> |
| I. Preámbulo  | 17        |
| II. Breve historia de la ventilación mecánica                                     | 17        |
| III. Evolución de la ventilación mecánica contemporánea                           | 29        |
| IV. Breve historia de la ventilación mecánica en España                           | 32        |
| V. Fisiopatología de la ventilación mecánica                                      | 33        |
| VI. Efectos fisiológicos de la ventilación mecánica                               | 37        |
| VII. Fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por el ventilador              | 39        |
| VIII. Estrategias de ventilación protectora                                       | 46        |
| IX. Variabilidad de la práctica clínica y sus implicaciones                       | 47        |
| X. Introducción de la metodología: modelos logísticos multi-nivel                 | 49        |
| XI. Predicción de mortalidad de los pacientes críticos con ventilación mecánica   | 52        |
| XII. Pertinencia del estudio  | 55        |
| XIII. Factibilidad del presente estudio   | 56        |
| <b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>                           | <b>59</b> |
| Hipótesis del trabajo   | 60        |
| Objetivos del estudio   | 61        |
| <b>MÉTODOS</b>  | <b>63</b> |
| I. Diseño del estudio   | 64        |
| II. Control de calidad de los datos   | 67        |
| III. Requerimientos administrativos   | 68        |
| IV. Aspectos éticos   | 68        |
| V. Gestión de datos   | 69        |
| VI. Aval científico, conflicto de intereses y financiación                        | 70        |
| VII. Análisis estadístico   | 70        |
| <b>RESULTADOS</b>   | <b>76</b> |
| <b>Análisis internacional</b>   | <b>77</b> |
| I. Análisis descriptivo de los pacientes incluidos                                | 77        |
| II. Análisis descriptivo de la mortalidad en los países participantes             | 83        |
| III. Análisis ajustado de la mortalidad: efecto del tiempo                        | 83        |
| IV. Análisis ajustado de la mortalidad: efecto geográfico                         | 87        |
| <b>Análisis de España</b>   | <b>89</b> |
| I. Análisis descriptivo de los pacientes incluidos                                | 89        |
| II. Análisis crudo y multinivel de la mortalidad: efecto del tiempo               | 98        |
| III. Análisis de la variabilidad regional y temporal de la ventilación protectora | 99        |

|   |            |
|---|------------|
| IV. Análisis de las variación en el tiempo de las prácticas de la sedación  | 100        |
| V. Modelo de predicción de mortalidad   | 102        |
| <b>DISCUSIÓN</b>  | <b>110</b> |
| I. Aportaciones del presente estudio  | 111        |
| II. Discusión de los resultados en el contexto actual del conocimiento  | 112        |
| III. Implicaciones para la práctica clínica   | 118        |
| IV. Implicaciones para la investigación clínica   | 118        |
| V. Fortalezas del estudio   | 119        |
| VI. Limitaciones y debilidades  | 120        |
| VII. Futuras direcciones  | 121        |
| <b>CONCLUSIONES</b>   | <b>123</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b>   | <b>127</b> |
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS</b>   | <b>147</b> |
| Índice de figuras   | 148        |
| Índice de tablas  | 150        |
| <b>ANEXOS</b>   | <b>151</b> |
| Anexo I. Copia del informe favorable del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe.                            | 153        |
| Anexo II. Copia de la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios del estudio internacional de ventilación mecánica. | 154        |
| Anexo III: Definiciones operativas de las variables incluidas en el estudio.  | 155        |
| <b>APÉNDICE – FORMULARIOS DE RECOGIDA DE DATOS</b>  | <b>157</b> |

# **ABREVIATURAS**



## Lista de Abreviaturas

|                   |   |
|-------------------|---|
| APRV              | Del inglés Airway Pressure Release Ventilation  |
| CIBER             | Centros de Investigación BioMédica en Red   |
| CRS               | Distensibilidad o compliance del sistema respiratorio   |
| CPAP              | Del inglés Continuous Positive Airway Pressure  |
| CVRP              | Control por volumen regulado por presión  |
| DAD               | Daño alveolar difuso  |
| ECLS              | Del inglés extracorporeal lung support, soporte pulmonar extracorpóreo                          |
| EPOC              | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica   |
| ERS               | Elastancia del sistema respiratorio.  |
| FiO <sub>2</sub>  | Fracción inspiratoria de oxígeno  |
| IL                | Interleuquina   |
| IRA               | Insuficiencia respiratoria aguda  |
| IPPV              | Del inglés Intermittent Positive Pressure Ventilation   |
| LPA               | Lesión pulmonar aguda   |
| MOR               | Del inglés median Odds Ratio (Odds Ratio mediano)   |
| NAVA              | Del inglés, neurally adjusted ventilatory assist [asistencia ventilatoria ajustada neuralmente] |
| P <sub>0</sub>    | Presión de la vía aérea   |
| PaO <sub>2</sub>  | Presión parcial de oxígeno (O <sub>2</sub> ) en la sangre arterial, medida en mm Hg             |
| PaCO <sub>2</sub> | Presión parcial de dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> ) en la sangre arterial, medida en mm Hg |
| PAV               | Del inglés proportional assist ventilation [ventilación de asistencia proporcional]             |
| Paw               | Del inglés airway pressure [presión de vía aérea]   |
| PBW               | Del inglés, predicted body weight (peso corporal predicho)                                      |
| PEEP              | Positive end-expiratory pressure [presión positiva al final de la expiración]                   |
| Pcond             | Presión de conducción, medida en cm H <sub>2</sub> O  |
| Pplat             | Presión meseta o plateau, medida en cm H <sub>2</sub> O   |
| PSV               | Del inglés, pressure support ventilation [ventilación en presión de soporte]                    |
| R                 | Resistencia de vías aéreas al flujo   |
| SAPS              | Del inglés the Simplified Acute Physiology Score  |

|         |  |
|---------|--|
| SatO2   | Saturación parcial de oxígeno en sangre arterial, medida por pulsioximetría, en %      |
| SDRA    | Síndrome de distrés respiratorio agudo   |
| SIMV    | Del inglés synchronized intermittent mechanical ventilation                            |
| SIMV-ps | Del inglés synchronized intermittent mechanical ventilation con presión de soporte     |
| TNF     | Del inglés tumour necrosis factor, [factor de necrosis tumoral].                       |
| UCI     | Unidad de Cuidados Intensivos  |
| VILI    | Del inglés ventilator induced lung injury [lesión pulmonar inducida por el ventilador] |
| VNI     | Ventilación no invasiva  |
| Vt      | Volumen corriente o tidal, medido en mL  |

## **RESUMEN**

# **TÍTULO: ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CRÍTICOS CON NECESIDAD DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA**

## **INTRODUCCIÓN**

Los avances de la ventilación mecánica han permitido mejorar la oxigenación arterial y prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador. El beneficio potencial de las intervenciones ventilatorias, como el uso de la estrategia de ventilación protectora, las intervenciones para mantener a los pacientes con el nivel más ligero de sedación efectiva, ha demostrado mejorar la supervivencia asociada a la ventilación mecánica en forma cruda, pero no se tiene información acerca del impacto de estas medidas en los desenlaces de los enfermos a lo largo del tiempo. Existen varios aspectos de los pacientes críticos varían según los países y las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) que pueden conducir a una variabilidad clínica. La existencia de estas variaciones significativas puede tener un impacto negativo en la calidad y seguridad de la atención médica.

## **OBJETIVOS**

El principal objetivo del estudio es demostrar la existencia de variabilidad de la mortalidad de los enfermos críticos con necesidad de ventilación mecánica invasiva a lo largo del tiempo. Los objetivos secundarios son: i) Analizar la variabilidad internacional temporal de la mortalidad; ii) Analizar la variabilidad geográfica de la mortalidad; iii) Analizar la variabilidad temporal de la mortalidad en España; iv) Analizar la variabilidad regional de la mortalidad en España; v) Analizar la variabilidad regional y temporal en la práctica de la estrategia ventilatoria protectora en España; vi) Estimar la variación temporal en la práctica clínica de la sedación en España; vii) Desarrollar un modelo predictivo de mortalidad para los pacientes con necesidad de ventilación mecánica.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio internacional, prospectivo y de no intervención en el que se incluyeron consecutivamente los pacientes adultos ingresados en UCI que fueron ventilados invasivamente durante más de 12 horas o que se sometieron a ventilación con presión positiva no invasiva durante más de 1 hora al ingreso a la UCI. EL estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe. Los criterios de exclusión fueron pacientes con duración de ventilación mecánica menor de 12 horas o pacientes menores de 18 años. Los enfermos fueron monitorizados diariamente durante 28 días y seguidos hasta el alta hospitalaria. Los datos obtenidos se compararon con los datos de tres análisis retrospectivos previos que se realizaron con la misma metodología. El desenlace primario fue la mortalidad a los 28 días. Los desenlaces secundarios fueron: mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria, duración de la estancia en UCI y estancia hospitalaria, parámetros fisiopatológicos en ventilación mecánica

(presión meseta, presión de conducción, PEEP aplicada, volumen corriente), complicaciones a lo largo de la ventilación mecánica y desarrollo de fracaso multiorgánico. Se realizó un análisis descriptivo y bivariado de las características de los pacientes. Se realizaron análisis multivariados para demostrar la asociación entre los desenlaces de interés y las variables independientes. Concretamente, para evaluar la variabilidad de la mortalidad a los 28 días se utilizó un modelo de regresión multinivel con un efecto aleatorio del país para analizar la agrupación a nivel de país. La fuerza de asociación entre variables se midió mediante la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%. Se realizó un análisis de sensibilidad repitiendo el modelo multinivel para aquellos países que participaron en los cuatro estudios. Finalmente, se utilizó un modelo predictivo de regresión logística para la mortalidad hospitalaria en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica durante más de 12 horas en España. Para la selección en el modelo predictivo final, se incluyeron todas las variables con  $p$  menor que 0,05 relacionadas con el diagnóstico de mortalidad, con una estrategia retrospectiva. Posteriormente, los coeficientes se usaron para generar un nomograma para predecir la probabilidad de mortalidad hospitalaria. Se realizó la validez interna del modelo y se evaluó la discriminación por el área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC), y la calibración se evaluó mediante las probabilidades observadas y estimadas de mortalidad hospitalaria. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 26,024 pacientes, incluidos los cuatro estudios. El riesgo de muerte para el día 28 después del ajuste para 18 covariables disminuyó significativamente con el tiempo (OR ajustado, 0,86; IC del 95%, 0,75 a 0,99 en 2004; OR ajustado, 0,70; IC del 95%, 0,58 a 0,84 en 2010 y OR ajustada, 0,64; IC del 95%, 0,51 a 0,79 en 2016,  $P = 0,001$ ). Los modelos logísticos multinivel mostraron el efecto de la variabilidad del país sobre el riesgo ajustado de mortalidad a los 28 días (Median Odds Ratio ajustado 2,24,  $P < 0,001$ ). Sin embargo, la magnitud del efecto del país en las variaciones y la fuerza de los efectos contextuales disminuyó con el tiempo. Esta variabilidad en la mortalidad a los 28 días también disminuyó significativamente con el tiempo en los países que participaron en los cuatro estudios (Median Odds Ratio [MOR] ajustado 1,93,  $P < 0,001$ ).

Con respecto al análisis en España, se incluyeron un total de 4,162 pacientes durante los cuatro períodos de estudio. El riesgo de muerte para el día 28 después del ajuste para 18 covariables disminuyó significativamente con el tiempo (OR ajustado, 0,59; IC del 95%, 0,41 a 0,84 en 2004; OR ajustado, 0,44; IC del 95%, 0,31 a 0,63 en 2010 y OR ajustado, 0,55; IC del 95%, 0,36 a 0,86 en 2016,  $P = 0,001$ ). Los modelos logísticos multinivel mostraron el efecto de la variabilidad regional sobre el riesgo ajustado de mortalidad a los 28 días (MOR 1,62,  $P = 0,09$ ). Los modelos logísticos multinivel mostraron una variabilidad de la práctica de la estrategia de ventilación protectora a nivel regional en España a lo largo del tiempo (MOR ajustado: 1,94;  $p < 0,000$ ).

Para evaluar la práctica de la sedación (midazolam), el modelo logístico mostró que se ha producido una disminución significativa del uso de sedación con midazolam, independiente

del período de estudio, la gravedad, la duración de la ventilación mecánica o la edad de los pacientes (odds ratio 0,83; IC del 95%: 0,78 a 0,89,  $p < 0,001$ ). Además, el análisis de regresión lineal aplicado para estimar la relación entre la cantidad de sedantes con el período de estudio mostró que la disminución en la cantidad de sedación administrada (midazolam) no influye durante el período de estudio y fue independiente de la edad de los pacientes, de la gravedad o de la duración de la ventilación mecánica (dosis de midazolam [coeficiente 75,37 [IC del 95%: 36,27 a 114, 47;  $p < 0,001$ ) ajustado por edad, gravedad (SAPSII) y duración de la ventilación mecánica]).

El modelo predictivo final para la mortalidad hospitalaria incluyó nueve predictores. El nomograma predictivo resultante del modelo. El área bajo ROC del modelo de mortalidad hospitalaria fue de 0,77 (IC del 95%: 0,75 a 0,79). Sin embargo, la evaluación de SAPSII para predecir la mortalidad hospitalaria en nuestra cohorte tuvo una pobre validez interna (área bajo ROC 0,69 (IC del 95%: 0,67 a 0,71).

## **CONCLUSIONES**

La mortalidad a los 28 días en pacientes adultos críticose ha disminuido significativamente durante un período de 18 años, independientemente de las características basales de los pacientes y del manejo del soporte ventilatorio. La variabilidad en la mortalidad a los 28 días es común entre los países participantes, aumentando dos veces el riesgo de muerte y mostrando una reducción significativa entre los países a lo largo del tiempo.

En España, la mortalidad a los 28 días en pacientes adultos críticos ha disminuido significativamente en un período de 18 años, independientemente de las características demográficas de los pacientes y el manejo ventilatorio. No se encontró una variabilidad significativa entre las comunidades españolas regionales. La evaluación de las prácticas de ventilación mecánica en España mostró una variabilidad significativa del empleo de la estrategia de ventilación con protección pulmonar a lo largo del tiempo. Las prácticas de sedación y analgesia en pacientes durante la ventilación mecánica han cambiado significativamente las horas extraordinarias independientemente del período de estudio, la mayoría de los pacientes y la duración de la ventilación mecánica.

El modelo predictivo de mortalidad hospitalaria mostró discriminación y calibración superior en comparación con la escala SAPSII. El desarrollo del nomograma ayuda en su implementación en la práctica clínica habitual.

# ABSTRACT

## **TITLE: ANALYSIS OF THE MORTALITY OF CRITICALLY ILL PATIENTS REQUIRING INVASIVE MECHANICAL VENTILATION.**

### **INTRODUCTION**

Advances in mechanical ventilation have improved arterial oxygenation and prevented ventilator-induced lung injury. The potential benefit of ventilatory interventions, such as the use of the protective ventilation strategy, interventions to keep patients at the lightest level of effective sedation, has been shown to improve survival associated with mechanical ventilation in raw form, but not There is information about the impact of these measures on the outcomes of patients over time. There are several aspects of critical patients vary by country and the Intensive Care Units (ICU) that can lead to clinical variability. The existence of these significant variations can have a negative impact on the quality and safety of medical care.

### **AIM**

The main objective of the study were to demonstrate the existence of international geoaphic variability in the mortality of critically ill patients with the need for invasive mechanical ventilation over time. The secondary objectives are: i) To analyze the international temporal variability of mortality; ii) To analyze the geographical variability of mortality; iii) To analyze the temporal variability of mortality in Spain; iv) To analyze the regional variability of mortality in Spain; v) To analyze the regional and temporal variability in the practice of the protective ventilatory strategy in Spain; vi) To estimate the temporal variation in the clinical practice of sedation in Spain; vii) To develop a predictive model of mortality for patients in need of mechanical ventilation.

### **METHODS**

An international, prospective and non-intervention study was conducted in which consecutively included adult patients admitted to the ICU who were ventilated invasively for more than 12 hours or who underwent non-invasive positive pressure ventilation for more than 1 hour. upon admission to the ICU. The study was approved by the Ethics and Clinical Research Committee of the University Hospital of Getafe. Exclusion criteria were patients with mechanical ventilation duration of less than 12 hours or patients under 18 years of age. The patients were monitored daily for 28 days and followed up to hospital discharge. The data obtained were compared with data from three previous retrospective analyzes that were carried out using the same methodology. The primary outcome was mortality at 28 days. The secondary outcomes were: mortality in the ICU and in-hospital mortality, length of stay in the ICU and hospital stay, physiopathological parameters in mechanical ventilation (plateau pressure, conduction pressure, PEEP applied, tidal

volume), complications throughout the mechanical ventilation and development of multi-organ failure.

A descriptive and bivariate analysis of the characteristics of the patients was carried out. Multivariate analyzes were performed to demonstrate the association between the outcomes of interest and the independent variables. Specifically, to evaluate the variability of mortality at 28 days, a multilevel regression model with a random effect of the country was used to analyze the grouping at the country level. The strength of association between variables was measured by the Odds Ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI). A sensitivity analysis was performed repeating the multilevel model for those countries that participated in the four studies. Finally, a logistic regression predictive model was used for in-hospital mortality in critically ill patients undergoing mechanical ventilation for more than 12 hours in Spain. For selection in the final predictive model, all variables with  $p$  less than 0.05 related to the diagnosis of mortality were included, with a retrospective strategy. Subsequently, the coefficients were used to generate a nomogram to predict the probability of hospital mortality. The internal validity of the model was performed and the discrimination was evaluated by the area under the operating characteristic curve of the receiver (ROC), and the calibration was evaluated by the observed and estimated in-hospital mortality probabilities. A value of  $p < 0.005$  was considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 26,024 patients were evaluated, including all four studies. The risk of death by day 28 after adjustment for 18 covariates decreased significantly over time (adjusted OR, 0.86, 95% CI, 0.75 to 0.99 in 2004, adjusted OR, 0.70, CI 95%, 0.58 to 0.84 in 2010 and adjusted OR, 0.64, 95% CI, 0.51 to 0.79 in 2016,  $P = 0.001$ ). The multilevel logistic models showed the effect of the country's variability on the adjusted risk of mortality at 28 days (Adjusted Median Odds Ratio 2.24,  $P < 0.001$ ). However, the magnitude of the country's effect on variations and the strength of contextual effects diminished over time. This variability in mortality at 28 days also decreased significantly with time in the countries that participated in the four studies (Median Odds Ratio [MOR] adjusted 1.93,  $P < 0.001$ ).

With regard to the analysis in Spain, a total of 4,162 patients were enrolled during the four study periods. The risk of death by day 28 after adjustment for 18 covariates decreased significantly with time (adjusted OR, 0.59, 95% CI, 0.41 to 0.84 in 2004, adjusted OR, 0.44, CI 95%, 0.31 to 0.63 in 2010 and adjusted OR, 0.55, 95% CI, 0.36 to 0.86 in 2016,  $P = 0.001$ ). The multilevel logistic models showed the effect of the regional variability of Spanish societies on the adjusted risk of mortality at 28 days (MOR 1.62,  $P = 0.09$ ). The multilevel logistic models showed a variability of the regions of the Spanish autonomous scientific societies over time on the practice of the protective ventilation strategy (adjusted OR: 1.94,  $p < 0.000$ ).

To evaluate the practice of sedation (midazolam), the logistic model showed that there has been a significant decrease in the use of sedation with midazolam, regardless of the study



period, the severity, the duration of mechanical ventilation or the age of the patients. (odds ratio 0.83, 95% CI 0.78 to 0.89,  $p < 0.001$ ). In addition, the linear regression analysis applied to estimate the relationship between the amount of sedatives with the study period showed that the decrease in the amount of sedation administered (midazolam) did not influence during the study period and was independent of the age of the patients. patients, the severity or duration of mechanical ventilation (dose of midazolam [coefficient 75.37 [95% CI: 36.27 to 114, 47;  $p < 0.001$ ) adjusted for age, severity (SAPSII) and duration of mechanical ventilation]).

The final predictive model for in-hospital mortality included nine predictors. The predictive nomogram resulting from the model. The area under ROC of the hospital mortality model was 0.77 (95% CI 0.75 to 0.79). However, the evaluation of SAPSII to predict in-hospital mortality in our cohort had a poor internal validity (area under ROC 0.69 (95% CI 0.67 to 0.71)).

## **CONCLUSIONS**

Mortality at 28 days in critical adult patients has decreased significantly during a period of 18 years, regardless of the baseline characteristics of the patients and the management of ventilatory support. Variability in mortality at 28 days is common among participating countries, increasing the risk of death twice and showing a significant reduction among countries over time.

In Spain, mortality at 28 days in critical adult patients has decreased significantly in a period of 18 years, regardless of the demographic characteristics of patients and ventilatory management. No significant variability was found between the Spanish regional communities. The evaluation of mechanical ventilation practices in Spain showed a significant variability in the use of ventilation strategy with pulmonary protection over time. The practices of sedation and analgesia in patients during mechanical ventilation have significantly changed overtime regardless of the period of study, the majority of patients and the duration of mechanical ventilation.

The predictive model of hospital mortality showed discrimination and superior calibration compared to the SAPSII scale. The development of the nomogram helps in its implementation in the usual clinical practice.

# **INTRODUCCIÓN**

## **I. Preámbulo**

La ventilación mecánica es uno de los procedimientos más frecuentes más empleada en el tratamiento de los pacientes críticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

La ventilación mecánica se realiza con un equipo mecánico externo que permite asegurar el intercambio de gases respiratorios en los pulmones de un paciente que por sí mismo es incapaz de satisfacer sus demandas fisiológicas. El diseño del ventilador puede hacer que la insuflación pulmonar se realice mediante la aplicación de una presión subatmosférica sobre el tórax (presión negativa) o por aplicar una presión supraatmosférica directamente a la vía aérea (presión positiva). En general, no se trata propiamente de una terapéutica, pues se define más como una estrategia de soporte vital, pero que permite que los tratamientos indicados para cada paciente crítico puedan ser aplicados. La utilización de la ventilación mecánica en pacientes críticos con insuficiencia respiratoria ha sufrido una rápida revolución durante las últimas décadas. Sin embargo, la utilización incorrecta de la ventilación mecánica puede agravar la situación del paciente crítico, provocando lesiones añadidas que pueden empeorar la morbilidad o incluso la mortalidad de los pacientes críticos. Por tanto para entender mejor el objetivo de esta tesis, es pertinente resumir el desarrollo histórico de la ventilación mecánica invasiva y entender así los problemas clínicos y fisiopatológicos que se plantean en esta tesis doctoral.

## **II. Breve historia de la ventilación mecánica**

Las referencias más antiguas con respecto a la intención de resucitar a las personas enfermas a través de la insuflación de aire datan de la mitología egipcia, cuando Isis (la diosa egipcia del misterio y la sabiduría) intentó resucitar a su marido Osiris (dios egipcio de la muerte, símbolo de la fertilidad) empujando aire hacia su interior con sus alas ("beso de la vida"). La Biblia también narra versículos en los que atribuye propiedades curativas o favorecedoras de vida al aire, como en el libro del Génesis: «Entonces el Señor Dios formó al hombre del polvo de la tierra, y sopló en su nariz aliento de vida y fue el hombre un ser viviente...» (Génesis 2:7); o en los Salmos: «Cuando les quitas el aliento mueren y vuelven al polvo...» (Salmos 104:29).

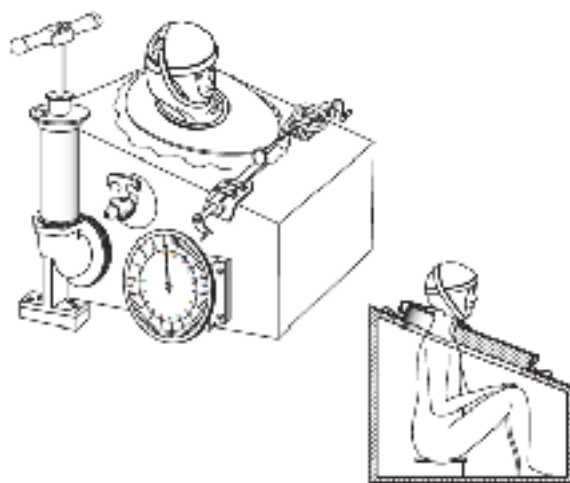
En el año 175 d. C. Galeno objetivó la importancia de mantener una respiración artificial para evitar el colapso de los pulmones en las toracotomías que realizaba a los animales, reflejándolo en su libro *Procedimientos de anatomía*. Posteriormente, en el Renacimiento, las investigaciones de Paracelso y Vesalio resultaron fundamentales para el desarrollo de la respiración artificial (1). Entre los años 1493 y 1541 Paracelso realizó numerosos experimentos al reanimar a un paciente colocando un tubo en la boca de éste e insuflándole aire a través de un fuelle (2). En el año 1543 Vesalio (3) creó el concepto de ventilación asistida en su libro *De humani corporis fabrica libri septem*: «La vida puede ser restaurada al animal, efectuando una apertura en el tronco de la tráquea, colocando un tubo de junco o mimbre, entonces se insuflará en él, de modo que los pulmones puedan levantarse nuevamente y tomar aire». Por lo tanto, pueden considerarse los experimentos de Vesalio los inicios históricos de la de ventilación con presión positiva intermitente (IPPV).

Los estudios de Paracelso y Vesalio fueron continuados por Highmore, Hooke y Lower quienes realizaron en 1667, una demostración manteniendo con vida a un perro a través del suministro de un flujo continuo de aire, documentado en su libro *Philosophical transactions*. La idea desarrollada por Galeno varios siglos antes fue llevada a cabo por estos científicos gracias a los conocimientos de anatomía y fisiología que habían ido apareciendo durante todos esos años (4). En 1744 es documentado el primer caso en el que se aplica la respiración boca a boca, realizado por Tossach, quien explicó la técnica que se le aplicó a un minero para salvarle la vida (5).

El descubrimiento y estudio de los gases en 1754 fue muy importante para el desarrollo de la respiración artificial. Los científicos Black, Priestley, Lavoisier y Scheele aportaron documentación sobre el dióxido de carbono y el oxígeno, lo que facilitó la construcción de los primeros aparatos de ventilación mecánica o respiradores, aunque la mayoría de ellos funcionarían con presión negativa.

A finales del siglo XIX, se desarrollaron ventiladores basados principalmente en principios fisiológicos aceptados: un cambio de presión dentro del ventilador provocara que el aire se moviera dentro y fuera del paciente. Esencialmente, la ventilación fue suministrada usando presión subatmosférica aplicada alrededor del cuerpo del paciente para reemplazar o aumentar el trabajo que está realizando los músculos respiratorios. En 1864, Alfred Jones inventó en París uno de los primeros dispositivos de cierre corporal (6). El paciente estaba sentado en una caja que encerraba completamente su cuerpo desde el cuello hacia abajo (Figura 1).

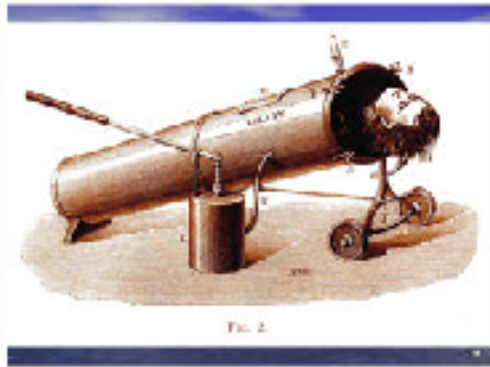
Figura 1. Imagen representativa de la caja de cerramiento corporal (body enclosing box) patentado por Alfred Jones en 1864. Disponía de un émbolo, que se utilizó para disminuir la presión en la caja, lo que causaba la inhalación; el inverso producía la espiración (Reimpreso de referencia 43).



Este fue un ventilador muy especial como lo describió Jones en su patente, porque el ventilador "... curó la parálisis, la neuralgia, la debilidad, el asma, la bronquitis y dispepsia. También la sordera... y cuando se aplica juiciosamente, pueden curarse muchas otras enfermedades".

En 1876, Alfred Woillez construyó el primer pulmón de hierro factible, que él llamó el "spirophore (espiroesfera)" (7). Se propuso estos ventiladores a lo largo del río Sena para ayudar a las víctimas de ahogamiento. El "espiróforo" tenía una vara de metal que descansaba en el pecho; el movimiento de esta barra se utilizó como un índice de volumen corriente (Figura 2).

Figura 2. El espiroesfera. El espiroscopio era una especie de caja torácica artificial, compuesta de una manga cristalina herméticamente cerrada, lo suficientemente grande como para contener un pulmón cadáver. El bronquio principal se comunica con el exterior a través de un tubo. El aire contenido en el manguito fue aspirado tirando de un fuelle colocado en la base del objeto, actuando como diafragma. El "spirophore" o espiroesfera o espiroforo es la continuación lógica del spiroscope. Era un cilindro de chapa lo suficientemente grande como para sostener el cuerpo de un adulto. Un diafragma hermético rodea el cuello del paciente, y un fuelle de 20 litros se coloca fuera de la caja principal con la que se comunica por un tubo. Una palanca permite alternativamente la succión del aire contenido en el aparato y la insuflación de aire exterior que provoca las variaciones de presión sobre la caja torácica. recinto. Una palanca permite la succión y la propulsión del aire. Utilizados en Estrasburgo durante la ocupación alemana, no quedan ejemplares, todos han sido destruidos. Se construyeron prototipos de dimensiones menores para la reanimación de recién nacidos y niños.



Para abordar el problema del acceso al cuerpo de los pacientes , Peter Lord patentó una habitación de respirador, en la cual la paciente estaba con la cabeza fuera de la habitación; dentro, los pistones generaban cambios de presión, mediante los cuales el aire se movía dentro y fuera de los pulmones. La sala de ventilación tenía una puerta para que el personal médico pudiera entrar en el ventilador para cuidar al paciente (7).

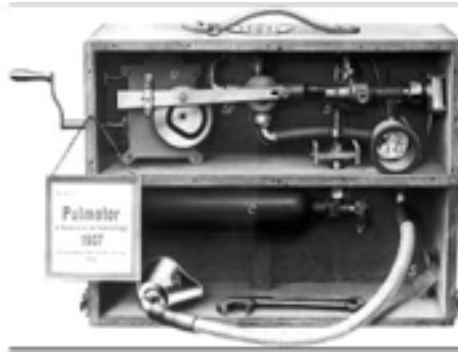
Por supuesto, estos ventiladores eran extremadamente caros, por lo que James Wilson desarrolló una sala de ventilación en la que varios pacientes podrían ser tratados simultáneamente. Una de esas habitaciones se ubicó en el Children's Hospital de Boston para las epidemias de poliomielitis (Figura 3).

Figura 3. Ventilador multi-persona de presión negativa en el Boston Children's Hospital, 1950. Reproducido de referencia 44.



En 1911, Dräger creó un dispositivo de ventilación a presión positiva, que fue conocido como el Pulmotor, que utilizaba un cilindro de oxígeno o aire comprimido como fuente de energía para su funcionamiento y entregaba una mezcla de estos gases y de aire ambiente al paciente, a través de una mascarilla nasobucal (Figura 4).

Figura 4. Pulmotor (Henrich Dräger), 1907. El antepasado de los ventiladores barométricos y modos de presión preestablecidos.



El primer pulmón de hierro que se utilizó ampliamente fue desarrollado en Boston por un ingeniero estadounidense Drinker en 1929 y se usó para tratar a pacientes durante las epidemias de poliomielitis (Figura 5). La mecánica del aparato consistía en crear movimientos respiratorios causados por cambios de presión: se aplicaba presión positiva en la vía aérea (IPPV) y, además, se generaba una presión negativa en el tórax con respecto a la boca. Fue creado para usarse en pacientes que tenían lesionada la pared muscular (Figura 6).

Figura 5. Pulmón de hierro personalizado, Hospital Lansdowne en Cardiff, Gales, 1941-1950. El paciente estaba encerrado en la caja de madera hasta el cuello. La presión de aire en el interior de la caja se alternó mediante el funcionamiento del conjunto gigante de fuelles de cuero. Esto hacía que los pulmones se inflaran y se desinflaran para que la persona pudiera respirar. Este modelo fue utilizado hasta finales de 1950 cuando el hospital compró un modelo tecnológicamente más avanzado. Museo de Ciencias, Londres.



Drinker diseñó un tanque en el cual se introducía al paciente, quedando fuera únicamente su cabeza; éste aplicaba sobre el cuerpo presiones negativas intermitentemente, de manera que posibilitaba y ayudaba a la respiración y que fue llamado el “pulmón de acero” (8). El pulmón de acero fue usado por primera vez el 21 de octubre de 1928 en el Boston Children’s Hospital, con una niña inconsciente con problemas respiratorios que se recuperó rápidamente cuando se la colocó en la cámara del respirador, lo que popularizó el invento.

Figura 6. Pulmón de acero. 1950. El primer paciente tratado con el respirador Drinker en 1929 fue un niño de 8 años con parálisis de poliomielitis. Sobrevivió 122 horas antes de morir de bronconeumonía e insuficiencia respiratoria. El pulmón de acero, era, como el espiroforo, un largo cilindro de acero en el que todo el paciente se deslizaba hasta el cuello (había un agujero en un extremo para sacar la cabeza) la alternancia regular de depresión y sobrepresión causó movimientos de la caja torácica. Podría abrirse para tratar al paciente, pero la mayoría de las veces, se mantenía cerrado. Se utilizaba presión de aire para tratar al paciente. El aire provenía de una bomba, una bomba eléctrica y la presión que el aire ejercía sobre el cuerpo del paciente hacía que los pulmones funcionaran (la presión del aire sacaba el aire de los pulmones creando un vacío, aire volvió dentro). El papel de la máquina era sólo para proporcionar esa presión. Hospital Memorial Darlington, Estados Unidos de América.



Este enfoque del soporte ventilatorio alcanzó su apogeo durante las epidemias mundiales de poliomielitis de 1930 a 1960 (9). Se crearon las primeras unidades de cuidados intensivos para manejar en algunos casos docenas de pacientes de todas las edades que requirieran ventilación por presión negativa debido a poliomielitis (Figura 7).



Figura 7. Pacientes durante la epidemia de poliomielitis en Ranchos Los Amigos Hospital, California, 1953. Sala ocupada con pacientes con ventilador tipo Collins-Drinker.



Durante la Segunda Guerra Mundial se logró un mejor conocimiento de la fisiología respiratoria lo que conllevó un gran desarrollo tecnológico dada la necesidad bélica de volar más alto o sobrevivir en bajas presiones atmosféricas, utilizando máscaras para el aporte de oxígeno con flujos de aire continuo a mayor presión que la atmosférica, tipo CPAP. Del mismo modo que esta tecnología ayudaba a los pilotos militares a corregir la hipoxemia y a contrarrestar los efectos negativos sobre la mecánica toraco-pulmonar de las grandes aceleraciones y la altura, se pensó que también podía aplicarse a las enfermedades respiratorias de la población civil y el uso de la presión positiva se extendió a hospitales.

En 1950 V. Ray Bennett, ingeniero que trabajaba para las fuerzas aéreas estadounidenses, desarrolló una válvula de demanda de oxígeno capaz de elevar presión durante la inspiración y bajar a cero durante la espiración. Este sistema, mejorado y adaptado para su uso en tierra, se convirtió en lo que ahora se conoce como IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation).

La epidemia de poliomielitis que arrasó Dinamarca en 1953 (10) fue fundamental para el desarrollo de la ventilación mecánica con presión positiva, puesto que los médicos daneses, liderados por Bjorn Ibsen decidieron el uso de ventiladores de presión positiva para tratar las consecuencias de la enfermedad (9). Ibsen (11) organizó las primeras unidades de atención respiratoria especializada y constituyó lo que se podría denominar el nacimiento de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), así como de la ventilación

mecánica actual. Las salas con los pacientes que presentaban esta ventilación se convirtieron en el antecedente de las modernas UCI, donde se realizaba una monitorización continua de los parámetros de los pacientes, contribuyendo al nacimiento de la medicina moderna.

Aun así, los respiradores Bennett y el Pulmotor resultaron ser escasos para hacer frente a la epidemia, lo que impulsó la creación de un nuevo ventilador, creado por Engström, capaz de mandar al paciente volúmenes predeterminados de aire (Engström, modelo 200) (Figura 8).

Figura 8. Ventilador volumétrico Engström modelo 200, año 1953.



Este respirador, aplicando la ventilación a través de traqueotomía, demostró disminuir la mortalidad de los pacientes con parálisis bulbar en un 27% (12).

Tras el éxito de los respiradores de presión positiva, su fabricación se extendió a Norteamérica y el resto de Europa, lo cual convirtió a los predecesores pulmones de acero como obsoletos aparatos en un corto espacio de tiempo, lo cual convirtió a los predecesores pulmones de acero como obsoletos aparatos en un corto espacio de tiempo hasta casi desaparecer en la década de 1960.

Progresivamente han ido apareciendo nuevos respiradores de presión positiva, ciclados por presión y por volumen. Entre los volumétricos destacaron los modelos Engstrom, Beaver, Cape, Emerson, Fournier. Aun así, los más populares fueron los de presión: Blease, Bennett PR2 y Bird M6, los cuales eran menos complejos y funcionaban a base de gas comprimido, bombona o gas hospitalario (Figura 9). Con el perfeccionamiento de los respiradores, cada vez eran más patologías las que se podían beneficiar de su uso y más las UCIs que se abrían en los distintos hospitales y países.

Figura 9. Imágenes representativas de los primeros ventiladores utilizados en las UCIs españolas, llamados de primera generación (años 60). Eran aparatos muy simples, completamente neumáticos, que dependían de fuente de aire comprimido externo, ciclaban sólo por presión y no poseían ni alarmas ni modos ventilatorios. 1; Ventilador de presión Bird MK 7. 2; Takaoka, modelo 600. 3; Puritan Bennett PR-2. Cortesía Museo Dr. Andrés Esteban. Hospital Universitario de Getafe, Madrid.



A partir de los años setenta se generalizan las UCI en la mayoría de hospitales y se implanta como modo ventilatorio la IPPV. El siguiente paso en la ventilación mecánica fue el diseño de los nuevos modos ventilatorios como la ventilación mecánica intermitente (IMV), ventilación mecánica sincronizada intermitente (SIMV), etcétera,... fueron incorporándose a los nuevos ventiladores. Durante esta década también se impuso la ventilación por volumen a la ventilación por presión (Figura 10).

Cabe destacar la creación y descubrimiento de la presión positiva al final de la espiración (positive end-expiratory pressure, PEEP) por el anestesiólogo inglés John Scott Inkster (13) cuyo hallazgo fue presentado en el Congreso Mundial de Anestesia en 1968, como Presión Positiva Residual (Residual Positive Pressure). Así, hasta la década de 1990 los principales avances se realizan gracias a la tecnología y a la incorporación de microprocesadores más modernos en los respiradores, los cuales ofrecen cada vez más alternativas para poder adaptar el modo ventilatorio a las necesidades del paciente.

Figura 10. Imagen representativa de los ventiladores utilizados en las UCIs españolas, llamados de segunda generación (años 70). Poseían un funcionamiento electrónico discreto. Incorporaban mezcladores externos de aire y oxígeno, contaban con algún tipo de monitorización y algunas alarmas e incluían algún modo ventilatorio (SIMV, CPAP, etc...). Siemens, Servo 900C. (Cortesía de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Getafe, Madrid).



Esto cambió a lo largo de las décadas siguientes con un mayor enfoque en el fracaso de la oxigenación, facilitado por la incorporación de aparatos sencillos para medir los gases en sangre; la identificación del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) por Ashbaugh (14) y el aumento del conocimiento fisiológico acerca del impacto de la presión positiva, incluyendo la aplicación de una presión positiva al final de la espiración (PEEP) en el intercambio de gases (15).

En 1993, tuvo lugar la Conferencia de Consenso para la ventilación mecánica donde se analizaron los beneficios y riesgos asociados a la ventilación mecánica y se establecieron las recomendaciones para la aplicación de la ventilación mecánica por primera vez por un panel de expertos en ventilación mecánica, con una especial atención a los pacientes con lesión pulmonar aguda (16). Desde entonces se ha producido un cambio de paradigma: el respirador se debe adaptar al enfermo más que el enfermo al respirador. Para ello, se han diseñado nuevos modos ventilatorios (por ejemplo, modos proporcionales tales como PAV y NAVA). Estos últimos modos están todavía bajo evaluación fisiológica y sólo comienzan a ser utilizados ampliamente en ensayos clínicos.

Sin embargo, el avance más importante en las últimas décadas en la aplicación de la ventilación mecánica ha sido minimizar sus efectos secundarios. El concepto que la ventilación mecánica puede ser perjudicial no es originalmente nuevo. En 1744, John Fothergill publicó un ensayo (5) en el cual indicaba la posibilidad de provocar lesiones pulmonares causadas por la ventilación, por lo que se le podría considerar como un pionero en la descripción de la lesión inducida por el ventilador (VILI, en sus siglas en inglés).

La ventilación mecánica se introdujo originalmente en pacientes con función pulmonar normal (tanto anatómica como fisiológica), esencialmente para reemplazar la bomba neuromuscular (como se ha descrito en pacientes afectados de poliomielitis, comatosos, durante la cirugía...etc). En estos pacientes la ventilación mecánica se suministraba con presiones bajas que eran relativamente seguras. Esta situación es diferente de su uso para mejorar el intercambio de gases en los pacientes con pulmones enfermos, que son mucho más sensible a lesiones mecánicas. Con la implantación de este uso de ventilación mecánica, aparentemente los ventiladores de presión negativa resultaban menos eficaces en el mantenimiento de intercambio gaseoso y esto, combinado con los avances tecnológicos, facilitó el uso predominante de ventiladores con presión positiva. Estos ventiladores podían aplicar mayores presiones, lo que permitió un intercambio de gases más eficaz, pero, combinado con el hecho de que ese realizaba sobre pulmones ya lesionados, condujeron al reconocimiento de las consecuencias (por ejemplo, neumotoracos). Este fenómeno fisiopatológico inicial de lesión pulmonar inducido por el ventilador (VILI) fue llamado "barotrauma".

En los años 40, Macklin y Macklin descubrieron los mecanismos que conducían al desarrollo del barotrauma (17). Observaron que los alvéolos estaban en aposición directa a la vaina bronquiovesicular y, a medida que la presión a través de la membrana aumentaba a volúmenes pulmonares altos, la membrana podría desgarrarse, provocando que el aire se diseminara proximalmente conduciendo a las manifestaciones de barotrauma.

A finales de los años sesenta, los investigadores observaron que el volumen tidal (VT) bajo (a lo largo con bajos niveles de PEEP) se asociaba a la aparición de atelectasias e hipoxemia. Dada la renuencia a usar  $\text{FiO}_2$  alta, debido a la toxicidad asociada al oxígeno que se había observado en estudios experimentales y en neonatos, se aplicaban unos volúmenes tidal muy altos. Esta estrategia mejoraba temporalmente la hipoxemia pero, como ahora sabemos, probablemente causaba lesiones pulmonares en muchos pacientes. A finales de la década de 1970, Bone et al. describieron en pacientes con SDRA ventilados con PEEP de 16, 6 ó 4 cm  $\text{H}_2\text{O}$  y un VT de 22, 6 ó 4 ml/ kg, observaron que un 40% de estos pacientes desarrollaron barotrauma grave (18).

Webb y Tierney demostraron en estudios experimentales con modelos en ratas que el uso de altas presiones de distensión pulmonar durante la ventilación mecánica podría conducir a edema pulmonar, que podría ser fatal (Figura 6) (19). En los últimos 40 años aumentado nuestra comprensión de los mecanismos y consecuencias del VILI (Figura 7). Entendemos

que la variable clave no es la presión de las vías respiratorias per se, como lo demuestra elegantemente Bouhuys en estudios de músicos tocando instrumentos musicales (Figura 8) (20), pero se debió a una sobredistensión del pulmón como lo demostraron Dreyfuss y Saumon, quienes sugirieron el término "volutrauma" para resaltar que no eran las presiones absolutas de las vías respiratorias per se las que eran importantes, sino la presencia de la sobredistensión pulmonar (21).

En 1997, Slutsky et al. identificaron un mecanismo de lesión pulmonar al que llamaron "biotrauma", que describe el daño biológico asociado con la ventilación mecánica (22, 23). Estos investigadores demostraron que las formas perjudiciales de ventilación mecánica (es decir, aquellas que promueven la "atelectrauma" o la sobredistensión pulmonar) podrían producir la liberación de mediadores inflamatorios en el pulmón. Este fenómeno fisiopatológico, asociado con el aumento de la permeabilidad pulmonar asociada a la enfermedad subyacente (por ejemplo, SDRA) o propiamente el aumento de la permeabilidad causada por la sobredistensión pulmonar, facilita que la ventilación mecánica podría conducir a la translocación de mediadores inflamatorios, bacterias o endotoxinas en la circulación sistémica (21, 22).

Esto a su vez, podría originar una disfunción de órganos a distancia del pulmón (por ejemplo, los riñones) y conducir a un fracaso multiorgánico (24, 25). Este mecanismo podría explicar el hecho de que la mayoría de los pacientes con SDRA que fallecen no lo hacen debido a la hipoxemia, si no debido al desarrollo de fracaso multiorgánico.

La identificación de las consecuencias perjudiciales de la ventilación mecánica ha tenido un profundo impacto en la estrategia de cómo se trata a los pacientes ventilados. Antes de este conocimiento, el objetivo principal de la ventilación mecánica era corregir las anomalías del intercambio gaseoso y hacerlo lo más rápido posible. Esto a menudo, conducía a la intubación temprana, más ventilación y más presión. Sin embargo, con la comprensión de que este concepto de "más" llevaba a más lesiones pulmonares y a distancia, se comenzaron a introducir estrategias ventilatorias para minimizar los efectos deletéreos de la ventilación mecánica. De esta forma, se demostró que el uso de ventilación no invasiva (VNI) es beneficioso para los pacientes con EPOC (26), basándose en las siguientes nociones fisiopatológicas: (1) evitar la intubación con sus complicaciones bien conocidas (p. Ej., las complicaciones traqueales del tubo orotraqueal, aumento de la sedación, aumento del riesgo de infecciones respiratorias debidas a la colonización por tubos orotraqueales y disminución del aclaramiento de la secreción); 2) mantenimiento de

los beneficios de la ventilación a presión positiva y apoyo parcial en el intercambio de gases y del trabajo de respiración.

Otros enfoques para disminuir las complicaciones incluyeron la hipoventilación controlada en pacientes con estatus asmático (27) para minimizar la auto-PEEP o PEEP intrínseca, un concepto descrito por Pepe y Marini en 1982 (28), así como el uso de hipercapnia permisiva, Hickling et al. en pacientes con SDRA (29). Un momento definitorio con respecto a la protección pulmonar durante la ventilación mecánica en el SDRA fue la publicación del estudio ARDSNet en 2000. Se trataba de un ensayo clínico, que demostró una disminución de la mortalidad de 40 a 31% (30).

Este estudio fue seguido por otros ensayos clínicos aleatorios que abordaron diversos enfoques para minimizar la VILI, incluyendo el uso de niveles más altos de PEEP, posición prono (31) y bloqueo neuromuscular temprano y a corto plazo (32).

También hay una creciente evidencia de que las estrategias de protección pulmonar son útiles en pacientes en UCI sin SDRA para ayudar a prevenir el desarrollo de SDRA (33), como por ejemplo en pacientes anestesiados sometidos a procedimientos operativos para prevenir complicaciones respiratorias (34) y en pacientes con muerte cerebral para ayudar preservar los pulmones para el trasplante pulmonar (35).

### **III. Evolución de la ventilación mecánica contemporánea**

Durante el desarrollo de la ventilación mecánica en la época contemporánea, pueden identificarse varios tres periodos caracterizados por la implementación respectiva de un paradigma diferente.

- Periodo de anestesiología durante 1950-1980

Este periodo abarca desde la epidemia de poliomielitis de 1952, en Copenhague, Dinamarca. Esta etapa se caracteriza por un creciente desarrollo de la cirugía, fomentada entre otras cosas, por los avances de la Anestesiología. Esta etapa del desarrollo de la Medicina va creando continuamente nuevas necesidades e identificando problemas sin solución para la época, entre los cuales el mantenimiento a largo plazo de la función respiratoria era uno de los principales desafíos.

Todos estos aspectos crearon la necesidad de un trabajo multidisciplinario y añadieron a los objetivos iniciales en la atención del paciente grave (reemplazar el volumen sanguíneo perdido, fundamentalmente durante las guerras del siglo XX, así como mantener algunas



funciones respiratorias, renales y cardíacas mediante el uso, aún muy selectivo, de "pulmones de hierro", diálisis, trasplantes, marcapasos y desfibrilación cardíaca).

Peter Safar, un anestesiólogo emigrado de Austria, fue el primero en crear una sala de cuidados intensivos en América, y acuñó el término Intensive Care Unit (ICU) en la ciudad de Baltimore, Estados Unidos en 1958. En este año también se creó la primera sala de cuidados intensivos en Nueva Zelanda, dotadas ya de ventiladores para los pacientes ingresados.

Esta década se caracteriza por la diseminación de UCIs, fundamentalmente en países desarrollados (Francia, Inglaterra, Japón, Alemania, España, Italia, etc.).

Durante la década de 1960 se describieron los primeros casos del síndrome de distrés respiratorio del adulto (14) y se introdujo una nueva modalidad ventilatoria la Positive End Expiratory Pressure (PEEP) a partir de los trabajos de los trabajos de Cara y Poisvert, en Francia, y de Petty y sus colaboradores, en Estados Unidos. La década de los años 70 se caracteriza, entre otros aspectos, por una gran expansión mundial en la creación de UCI. Kirby, en 1971, desarrolla la Intermittent Mandatory Ventilation (IMV) y, en 1973, Gregory redescubre la Continuous Positive Airways Pressure (CPAP).

#### ▪ Periodo 1980-2000

Periodo caracterizado por la incorporación de la ventilación mecánica no invasiva (VNI) en pacientes críticos ingresados en las UCI

En la década de los años 80, el 14% de los pacientes con necesidad de ventilación artificial utilizaban aparatos de presión negativa (pulmón de acero), el 70% utilizaban respiradores volumétricos por traqueotomía y el 16% restante accedían a la vía aérea a través de piezas bucales o nasales. Un estudio considerado clásico en el campo de la ventilación domiciliar fue el publicado por Robert et al. (36) en 1983, con 222 pacientes ventilados a través de traqueotomía en domicilio desde el año 1960, cuya gráfica de supervivencia de pacientes agrupados por tipo de enfermedad ha sido un referente a lo largo de los años.

En este modesto escenario de pacientes ventilados a domicilio fundamentalmente por traqueotomía y, en menor proporción, de forma no invasiva con equipos de presión negativa o piezas bucales, Delaubier y Rideau introdujeron la técnica de ventilación con presión positiva intermitente a través de una mascarilla nasal en pacientes con distrofias



musculares, identificándola con las siglas NIPPV (noninvasive positive pressure ventilation). Estos autores franceses comprobaron en un paciente con enfermedad de Duchenne que era posible ventilarle adecuadamente a través de la mascarilla nasal ideada por Sullivan en 1980 (37) para aplicar presión continua a pacientes con apnea del sueño (38). El desarrollo de las mascarillas iniciales con las que se comenzó a aplicar VNI estuvo, por tanto, muy ligado al desarrollo de las terapias con presión positiva continua (CPAP) para el síndrome de apnea durante el sueño. El artículo publicado en 1987 en la revista *Agressologia* supuso un hito histórico y un punto de inflexión en la historia de la VNI (38). Brochard et al. publicó en el año 1995 un trabajo en el *New England Journal of Medicine* en el que demostraban que la presión de soporte aplicada a pacientes con EPOC agudizados que cursaban con acidosis respiratoria reducía la necesidad de intubación orotraqueal, mejorando desenlaces clínicos como la mortalidad hospitalaria, la estancia media, y mejoraba los gases sanguíneos y el pH (39). Pocos años después, la VNI con doble nivel de presión se había convertido en el gold standard para el tratamiento de este tipo de pacientes. La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) estableció los criterios para su indicación con un nivel de evidencia científica A (40). Plant et al. por su parte, publicó las indicaciones de tratamiento de los enfermos EPOC con VNI en la planta de hospitalización general y cuáles no (41). Junto a los pacientes con EPOC, aparecieron evidencias de la eficacia de la VNI en otras situaciones de pacientes con fracaso respiratorio agudo tanto hipercápnico como hipoxémico, de tal manera que se ha centrado la utilización de la VNI desde el enfermo crónico al enfermo agudo crítico (42), del respirador volumétrico al respirador de doble nivel de presión, de la mascarilla nasal a otras interfases de mayor cobertura facial (oronasal, total, “helmet” o casco). La VNI actualmente se utiliza ampliamente en el entorno de atención aguda para la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) en una variedad de etiologías. Recientemente se han publicado las recomendaciones de la Sociedad Respiratoria Europea y de la Sociedad Torácica Americana para la aplicación clínica de la VNI en el ámbito del paciente crítico ingresado en UCI (43).

- Periodo 2000-actualidad

Es un período definido por la introducción de la ventilación protectora como estrategia ventilatoria para evitar la lesión inducida por la ventilación mecánica (VILI, del inglés ventilator-induced lung injury).

Uno de los cambios conceptuales, quizá el de mayor importancia, que se ha producido en el manejo de los pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica en los últimos veinte años se basa en el descubrimiento de que la ventilación mecánica puede lesionar el pulmón e inducir o perpetuar la situación de lesión pulmonar aguda. La verdadera importancia de la lesión pulmonar asociada o inducida por el respirador (VILI) ha sido recientemente establecida por los estudios publicados por el Acute Respiratory Distress Syndrome Network, que mostraron una reducción relativa del riesgo de muerte del 22% en aquellos pacientes ventilados con una estrategia ventilatoria protectora del pulmón. La mortalidad atribuible a la VILI sería por tanto de al menos un 9-10%.

#### **IV. Breve historia de la ventilación mecánica en España**

El desarrollo de la ventilación mecánica en España va en paralelo con la aparición de las primeras Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En España, la primera UCI se creó en 1966 en la Clínica de la Concepción de Madrid, después de la experiencia pionera de los cuidados agudos administrados ininterrumpidamente por un equipo multidisciplinar de médicos y enfermeras al Dr. Carlos Jiménez Díaz quien tras sufrir un grave accidente de tráfico en 1965, precisó de la realización de una traqueostomía y asistencia ventilatoria mediante el primer ventilador volumétrico del hospital (Ensgtröm modelo 200), tras sufrir un grave accidente de tráfico en 1965 (Jiménez Díaz la denominó "Unidad de Vigilancia Intensiva", puesto que consideraba que era más para vigilar que para tratar pues no existían aún intensivistas formados en el tratamiento integral del paciente crítico). Esta unidad pionera fue seguida en 1969 por la primera Unidad Coronaria en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona que contaba en su dotación con ventiladores volumétricos Ensgtröm y de presión Bird.

Progresivamente y durante la década de los 70s se fueron incorporando diferentes modelos de ventiladores de presión y volumétricos a medida que se fueron constituyendo las diferentes unidades de cuidados intensivos en Madrid (antiguo Hospital Provincial, hoy en día Hospital Universitario Gregorio Marañón) Hospital 1º de Octubre hoy en día Hospital Universitario Doce de Octubre), Gran Hospital del Estado, hoy el Hospital de la Princesa, Clínica Puerta de Hierro y Hospital Central de la Cruz Roja) y en Barcelona (Hospital de Infecciosos, hoy Hospital del Mar, Hospital de Bellvitge, Ciudad Sanitaria Francisco Franco de Barcelona, hoy Hospital del Vall d'Hebron) hasta el modelo nacional actual de UCIs

dotadas de ventiladores de tercera generación electrónicos y ventiladores específicos para ventilación no invasiva.

## **V. Fisiopatología de la ventilación mecánica**

Para entender los efectos perjudiciales de la ventilación mecánica que son objeto de esta tesis, es importante presentar brevemente las fisiopatología de la ventilación mecánica.

En general, los objetivos principales de la ventilación mecánica son: Mejorar la oxigenación arterial; Aumentar la ventilación alveolar; Disminuir el trabajo respiratorio; Prevenir las complicaciones asociadas; Evitar la lesión inducida por la ventilación mecánica (VILI).

La principal diferencia entre la respiración espontánea y la ventilación mecánica radica en la inversión de la presión intratorácica (intrapleural) durante la fase inspiratoria. La inspiración espontánea se produce por generación de una presión intratorácica subatmosférica (presiones pleural y alveolar coloquialmente denominadas erróneamente como "negativas"), por la contracción de los músculos respiratorios (fundamentalmente el diafragma), que provoca la expansión de la cavidad torácica. Por el contrario, durante la ventilación mecánica, al aplicar una presión positiva a las vías aéreas aumenta la presión intratorácica (presiones alveolar y pleural coloquialmente denominadas erróneamente como positivas). En ambas situaciones, bien por descenso de la presión intrapleural o por aumento de la presión alveolar, se produce un incremento en la presión transpulmonar que origina un cambio en el volumen del pulmón. Este mecanismo por el cual se consigue incrementar el volumen pulmonar constituye el motivo de la mayoría de las diferencias fisiológicas entre la respiración espontánea y la ventilación mecánica (44).

La comprensión de la fisiología básica de la mecánica respiratoria es necesaria para aplicar la ventilación mecánica de manera óptima. Gran parte de nuestro progreso en la comprensión y el manejo de las enfermedades respiratorias agudas proviene de esta comprensión. Las mediciones fisiológicas obtenidas en el paciente ventilado pueden considerarse pruebas detalladas de la función pulmonar y están disponibles respiración a respiración. Las fuerzas en juego durante la ventilación en cualquier punto del tiempo se describen mediante la ecuación de movimiento del sistema respiratorio (45).

La inspiración se produce por el desarrollo de un gradiente de presión entre la presión de la vía aérea superior y la presión de los alvéolos.

Este gradiente de presión tiene que vencer la impedancia del sistema respiratorio (resistencia y elastancia) para generar un flujo de gas que ocasione un cambio en el volumen pulmonar en función del tiempo.

Los cambios de presión, volumen y flujo durante la inspiración y espiración pueden describirse por la ecuación de movimiento simplificada del sistema respiratorio (Figura 11):

$$Paw = P_0 + (R \times \text{Flujo}) + (Vt \times ERS)$$

donde Paw representa la presión de la vía aérea (en la abertura de la vía aérea),

$P_0$  = presión alveolar inicial,

R = resistencia al flujo,

$Vt$  = volumen corriente,

ERS = elastancia del sistema respiratorio.

Cada término de esta ecuación afecta la presión aplicada a las vías respiratorias.

$P_0$  es la presión alveolar al comienzo de la inspiración, que puede ser presión atmosférica (denominada cero) o mayor que la atmosférica (llamada positiva). En pacientes con obstrucción de la vía aérea (por ejemplo, EPOC), el tiempo espiratorio puede ser demasiado corto para permitir que el sistema respiratorio regrese a su volumen de relajación. Este aspecto de la obstrucción de las vías respiratorias puede conducir a una PEEP intrínseca o auto-PEEP, una situación en la cual la presión alveolar al final de la espiración es más alta que la PEEP establecida. La presión de la vía aérea, medida por una oclusión espiratoria final (en pacientes pasivos), se conoce como PEEP total.

ERS refleja las características elásticas del sistema respiratorio y es lo contrario al distensibilidad o compliance del sistema respiratorio (CRS):

$$ERS = 1 / CRS$$

La presión de la vía aérea medida durante una oclusión inspiratoria final se denomina presión meseta o plateau (Pplat) y es una medida de la presión alveolar, ya que la caída de presión debido a la resistencia de las vías respiratorias es cero a flujo cero.

Basado en la ecuación de movimiento en ausencia de flujo (pausa inspiratoria):

$$CRS = V_t / (P_{plat} - P_0)$$

La resistencia (R) representa la diferencia de presión requerida para generar un flujo dado. La resistencia se puede calcular en situaciones de flujo inspiratorio constante (onda cuadrada) como la diferencia entre la presión inspiratoria máxima menos la Pplat, dividida por el flujo

$$R = [presión\ pico - P_{plat}] / flujo).$$

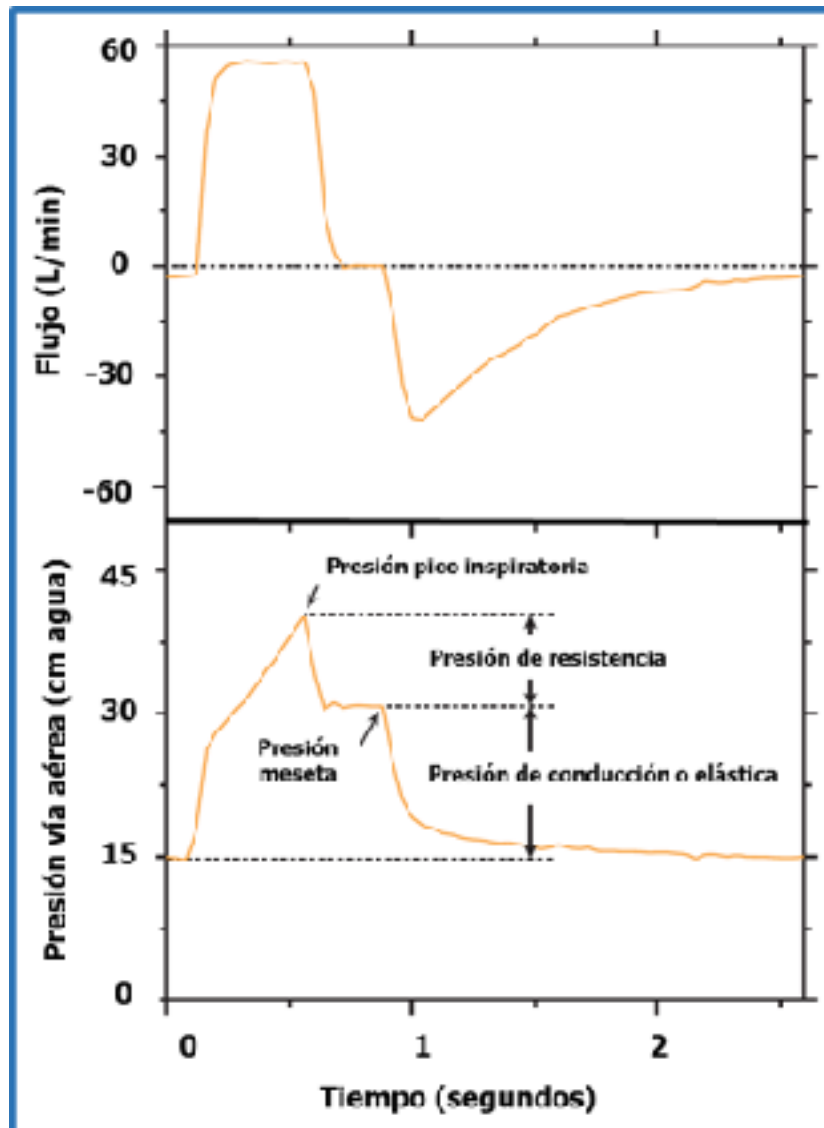
La mayor parte de la resistencia inspiratoria a menudo está dominada por la resistencia del tubo endotraqueal.

Dos maniobras simples (oclusiones al final de la inspiración y al final de la espiración) permiten la determinación de las principales anomalías fisiológicas del sistema respiratorio, que se caracterizan por una resistencia alta (R) y una PEEP total elevada en la EPOC (o asma) o ERS alta (baja CRS) en SDRA (Figura 12).

Los modos de ventilación mecánica se definen comúnmente por cuatro elementos que determinan las fases del ciclo respiratorio. La fase de disparo o ciclado ("trigger") inicia un ciclo respiratorio. Cuando la ventilación está completamente controlada, la variable de activación es el tiempo, es decir, se inicia una respiración a intervalos fijos de tiempo. Cuando el ventilador sincroniza la ventilación con una señal relacionada con el esfuerzo del paciente, la inspiración se inicia cuando el ventilador detecta una disminución de flujo o presión. La fase objetivo (o controlada) es la presión o flujo que se mantendrá hasta que la inspiración termine. La fase cíclica determina el final de la fase inspiratoria. Una presión, un flujo o un tiempo preestablecido pueden completar el ciclo de la respiración.

Cuando la variable alcanza el valor preestablecido, comienza la fase espiratoria pasiva. La variable de control espiratorio suele ser una presión (PEEP).

Figura 11 . Representación gráfica de los parámetros fisiopatológicos respiratorios durante la ventilación mecánica.



Cualquier ciclo respiratorio puede implicar una combinación del esfuerzo respiratorio del paciente y una presión / flujo dirigido suministrado por el ventilador (46). Las respiraciones pueden por lo tanto ser: 1) completamente controladas y cicladas mediante un control del tiempo, se alcanza la variable objetivo de forma pasiva y el paciente no contribuye activamente al ciclo respiratorio; 2) la combinación de asistencia con el ventilador y el esfuerzo del paciente, representa una modalidad parcialmente asistida; (3) sin ayuda cuando el flujo inspiratorio se genera completamente por los músculos respiratorios del paciente.

## **VI. Efectos fisiológicos de la ventilación mecánica**

Para comprender la gravedad de la lesión pulmonar asociada al ventilador (VILI) y las implicaciones fisiopatológicas del VILI es necesario conocer los efectos sistémicos de la ventilación mecánica.

Debido a las interacciones homeostáticas de los pulmones con otros órganos, la ventilación mecánica puede afectar a casi cualquier función fisiológica. Sus efectos dependerán del cambio en las presiones fisiológicas y su magnitud estará en relación con la presión media de la vía aérea y con la situación hemodinámica del paciente (47, 48).

Fundamentalmente, pueden resumirse en:

1. Efectos respiratorios. La ventilación mecánica actúa sobre el sistema respiratorio principalmente mediante variaciones en la relación ventilación-perfusión. La aplicación de presión positiva a la vía aérea produce distensión de las vías aéreas de conducción, con lo cual se produce un aumento del espacio muerto anatómico. Asimismo, la sobredistensión de los alvéolos puede causar una compresión de los capilares alveolares, reducir la perfusión y ocasionar un aumento del espacio muerto alveolar (ventilación en exceso de perfusión). La presión positiva sigue la vía de menor resistencia y de mayor distensibilidad, y puede sobredistender las unidades alveolares más sanas, comprimir los capilares alveolares y producir una redistribución del flujo sanguíneo pulmonar hacia regiones menos ventiladas, incrementando paradójicamente el shunt y la hipoxemia.
2. Efectos hemodinámicos y cardíacos. A través de las interacciones corazón-pulmón, en primer lugar, la presión intratorácica alta, especialmente las altas presiones meseta, pueden afectar negativamente la poscarga del ventrículo derecho y su función (49). Nuestra comprensión de la auto-PEEP y el uso de ventilación pulmonar protectora han reducido marcadamente la incidencia de complicaciones hemodinámicas a través del uso de volúmenes y presiones más bajas (49, 51). Los estudios ecográficos en pacientes con SDRA han informado una prevalencia de cor pulmonale agudo de alrededor del 22%, (52). En segundo lugar, los efectos hipotensores de los agentes sedantes que actúan a través de inotropía negativa, vasodilatación e hipotensión arterial. Durante la ventilación mecánica, el aumento de la presión de la vía aérea se transmite al espacio intrapleuraleal y a todas las estructuras intratorácicas, induciendo un efecto de compresión de los grandes vasos que da lugar a un ascenso de la presión venosa central. Esta elevación de la presión auricular derecha reduce el

gradiente de presión existente entre las venas sistémicas y el lado derecho del corazón, y se produce una reducción del retorno venoso y un descenso de la precarga ventricular derecha, lo que se traduce en disminución del gasto cardiaco e hipotensión arterial. Como los ventrículos están acoplados en serie, los cambios de presión y volumen en el ventrículo derecho se reflejan, de forma inversa pero con igual magnitud, en el ventrículo izquierdo. Además de la reducción del retorno venoso y el aumento de la resistencia vascular pulmonar, la ventilación mecánica puede conducir a disfunción ventricular isquémica. El flujo arterial coronario depende de la presión de perfusión coronaria (diferencia entre la presión diastólica aórtica y la presión telediastólica ventricular izquierda). La reducción de este gradiente de presión (disminución del gasto cardiaco, hipotensión arterial, aumento de la precarga) o la compresión de los vasos coronarios, como consecuencia del aumento de la presión intratorácica, pueden causar isquemia miocárdica

3. Efectos renales. La disminución del gasto cardiaco provocado por la ventilación mecánica con presión positiva se asocia con una disminución de la presión arterial y paralelamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, que da lugar a un descenso de la filtración glomerular y finalmente de la diuresis. No obstante, un factor de mayor importancia en la disfunción renal inducida por la ventilación mecánica parece ser la redistribución del flujo sanguíneo dentro del riñón, que disminuye en la región exterior de la corteza y aumenta en la zona medular. Esto ocasiona una mayor reabsorción de sodio y agua, y se traduce en un descenso de la natriuresis y de la diuresis. Otra posible explicación de este efecto puede ser el aumento de la presión venosa renal, como consecuencia del incremento en la presión de la vena cava inferior inducida por la presión positiva. El descenso en la presión aórtica inducido por la PEEP provoca la inactivación de los barorreceptores auriculares y aórticos, y da lugar a una mayor liberación de hormona antidiurética, que es la causa del desarrollo de oliguria. El factor natriurético atrial es otra hormona íntimamente relacionada con el balance hidroelectrolítico. Este factor se secreta en respuesta a la distensión auricular y produce un aumento de la excreción de sodio y agua, en un intento de reducir el volumen sanguíneo. La ventilación mecánica puede reducir la presión de llenado auricular, bien por un descenso del retorno venoso o por compresión mecánica de la aurícula, lo cual reduce la secreción de esta hormona y ocasiona retención de sodio y agua. La disminución de la perfusión renal y el aumento del tono simpático durante la ventilación con presión positiva estimulan la liberación de renina



por el riñón. El aumento de la renina plasmática activa la cascada renina-angiotensina-aldosterona, lo cual provoca una reducción de la tasa de filtración glomerular y promueve la retención de sodio y agua en el túbulo distal. Ambos mecanismos son causa de la antinatriuresis y de la antidiuresis.

4. Efectos neurológicos. Los efectos de la ventilación mecánica sobre el sistema nervioso central se traducen principalmente en alteraciones de la perfusión cerebral y a una elevación de la presión intracraneal. Dado que la ventilación mecánica puede reducir el gasto cardíaco y la presión arterial media, puede descender la presión de perfusión cerebral (diferencia entre presión arterial media y presión intracraneal). Por otra parte, la inducción de hiperventilación para tratar la hipertensión intracraneal disminuye la  $\text{PaCO}_2$  y puede causar isquemia si se produce una vasoconstricción cerebral excesiva.

## **VII. Fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por el ventilador**

Puesto que en la presente tesis se analiza las estrategias ventilatorias encaminadas a prevenir o disminuir la lesión pulmonar inducida por el ventilador es pertinente explicar brevemente la fisiopatología del VILI.

La lesión pulmonar inducida por el ventilador (del inglés VILI, ventilator-induced lung injury) es iniciada por la aplicación repetida, sobre el tejido pulmonar, de una excesiva tensión y deformación que afecta a estructuras tales como el fibroesqueleto y la microvascularización pulmonar, a las pequeñas vías aéreas distales y a los tejidos yuxta alveolares, y que es capaz de producir tanto la lesión histológica que caracteriza al daño alveolar difuso (DAD), tal y como fue definida en 1976 por Katzenstein et al, y que constituye el verdadero patrón oro para el diagnóstico del SDRA (52), como el cuadro clínico de la LPA y el SDRA tal y como fueron definidos por la conferencia de consenso de 1994 (53), y más recientemente en la Conferencia de Berlin (54).

Según Gattinoni et al., VILI no es más que el excesivo "Stress y Strain" regional/global aplicado a este "pulmón de bebé (baby-lung)" (55). Entendiendo como "stress" la presión de distensión o tensión aplicada a las estructuras del fibroesqueleto pulmonar y "strain" a la deformación generada por esta maniobra. En el pulmón, interdependiente como un todo a través de su fibroesqueleto, el stress mecánico resulta asociado con elongación ( $\Delta L$ ) de las fibras desde su posición de reposo ( $L_0$ ) y esto es lo que se llama strain ( $\Delta L/L_0$ ).

Lo). Stress y strain son dos fenómenos íntimamente ligados, como dos caras de la misma moneda y esto se expresa en esta fórmula:

$$\text{Stress} = K \times \text{strain}$$

En otros términos, el equivalente clínico de stress en el pulmón es la presión transpulmonar (presión de la vía aérea menos presión pleural) y el equivalente clínico de strain es la razón entre el cambio de volumen ( $\Delta V$ ) y la capacidad residual funcional (CRF), el cual es el volumen pulmonar de reposo, de ahí que a menor volumen pulmonar inicial, mayor será el porcentaje de deformación, dicho de modo directo a menor volumen inicial mayor strain para cada volumen corriente (56).

El daño inducido por la ventilación mecánica se origina por una injuria física: barotrauma, volutrauma y/o atelectrauma, y la injuria inflamatoria o biotrauma (57). Estos mecanismos de daño están íntimamente asociados uno y otro. A continuación, describiré estos procesos fisiopatológicos implicados en el VILI:

- Barotrauma

Corresponde a las fugas de aire debido a la disrupción de la pared del espacio alveolar en pacientes que reciben ventilación mecánica.

Los mecanismos fisiopatológicos de ruptura alveolar se basan en que la sobredistensión alveolar es el factor determinante para ocasionar la ruptura alveolar al compartimiento broncovascular y para que se produzca es requisito básico la existencia de una gradiente entre alvéolo y compartimiento broncovascular (58). Esta gradiente aumenta tanto por incremento de la presión alveolar como por caída de presión intersticial perivascular. Recientes estudios han logrado una explicación del punto de vista físico y ésta consiste en que si el stress excede las propiedades de tensión máximas de las fibras de colágeno esto lleva a una "ruptura por stress" del alveolo produciéndose el clásico barotrauma.

Las consecuencias adversas macroscópicas de la acumulación de aire extraalveolar suelen ser inmediatas y evidentes. Su manifestación más conocida es el neumotórax y la más grave es el neumotórax a tensión. Menos conocidas son el enfisema pulmonar intersticial, neumomediastino, enfisema subcutáneo, neumoperitoneo, quistes pulmonares a tensión, y la embolia aérea. En varios estudios se ha reportado una incidencia de barotrauma de

3% a 13% en los pacientes con SDRA y ventilación mecánica, sin embargo, su mortalidad es menor al 2% (59-61).

Lo que no completamente aclarado es qué presión (pico, media, meseta, presión positiva PEEP, ...) es de suma importancia y qué valores de estas presiones son los perjudiciales. Lo que está ciertamente claro es que la presión absoluta de la vía aérea per se no conduce directamente a una lesión. Aunque las presiones de las vías respiratorias generalmente se controlan clínicamente, las presiones transpulmonares (alveolares menos pleurales) son claramente más relevantes. Esto se puede apreciar mejor mediante la observación de que a menudo se alcanzan presiones muy altas en las vías respiratorias, pero el barotrauma es relativamente poco común. Por ejemplo, Bouhuys, en el examen de la fisiología de los instrumentos musicales, observó que los trompetistas pueden alcanzar presiones de las vías respiratorias de 150 cm agua cientos de veces al día sin desarrollar barotrauma (62).

Como se discutirá a continuación, la característica crítica parece ser el grado de distensión pulmonar regional, en lugar de la presión absoluta alcanzada. Petersen y Baier estudiaron la relación del barotrauma (manifestado como aire extraalveolar) en función de las vías respiratorias presión y observó una relación dosis respuesta con niveles de PEEP y presión inspiratoria máxima, de modo que todos los pacientes con niveles de PEEP 40 cm agua y / o todos los pacientes con presiones inspiratorias máximas 100 cm agua desarrollaron barotrauma (63). Este es un ejemplo de un estudio humano correlativo que puede indicar que el daño puede ser causado por la sobredistensión, pero igual de probable puede indicar que los pacientes que requieren tales presiones tienen una enfermedad pulmonar subyacente extremadamente grave que puede predisponerlos a una lesión pulmonar. Sin embargo, hay datos en la literatura de que el barotrauma puede no estar relacionado con las presiones o volúmenes de ventilación. Weg et al. analizaron datos de un ensayo de surfactante sintético en aerosol en 725 pacientes con SDRA inducido por sepsis; 10.6% de los pacientes desarrollaron neumotórax u otras fugas, pero no hubo diferencias significativas entre los pacientes con fugas de aire y aquellos sin fugas de aire en PEEP, presión inspiratoria máxima, presión media de la vía aérea, volumen tidal (Vt) o ventilación minuto (64). Además, no había diferencia en la mortalidad entre estos dos grupos.

Los autores concluyeron que sus "datos arrojan dudas sustanciales sobre la opinión de que las altas presiones y volúmenes ventilatorios son perjudiciales en tales pacientes". Sin embargo, existen limitaciones de este estudio, incluido el hecho de que el barotrauma no

fue el objetivo principal del estudio original, los pacientes fueron seguidos durante solo 5 días, y los volúmenes y presiones utilizados fueron razonablemente bajos (promedio de  $V_t$  5 aproximadamente 11.5 ml / kg), y el hecho de que el análisis retrospectivo de las presiones máximas y volúmenes se llevó a cabo para diferentes períodos de tiempo para los dos grupos.

Sin embargo, el volutrauma y el atelectotrauma son las principales causas de daño alveolar durante la ventilación con presión positiva generando disrupción epitelial en esta estructura alveolar, aumento de la permeabilidad y edema alveolar, hemorragia alveolar, membrana hialina, disfunción del surfactante pulmonar y colapso alveolar.

- Volutrauma

Además de las manifestaciones obvias de la sobredistensión discutidas anteriormente, también hay una lesión más sutil que puede ser inducida por la ventilación mecánica. Webb y Tierney (65) evidenciaron que la sobredistensión asociada con altas presiones pico en las vías respiratorias podría conducir al desarrollo de edema pulmonar y la muerte de las ratas en 1 h (como nota, un alto nivel de PEEP podría abrogar esta lesión). Desde este hallazgo crucial, un gran número de investigadores han observado que el estiramiento pulmonar inspiratorio de alta gama podría provocar daño alveolar difuso, edema pulmonar, aumento de la filtración de líquidos, permeabilidad epitelial y permeabilidad microvascular. Por ejemplo, Egan et al. (66) demostró que el inflado estático de los pulmones de las ovejas hasta presiones de 40 cm agua producía un aumento en el radio equivalente de los poros de una magnitud que podía conducir a una mayor fuga de líquido hacia los alvéolos. Parker et al. (67) estudiaron pulmones caninos aislados que se ventilaban durante 20 minutos y observaron que el aumento de las presiones máximas de las vías respiratorias 20 cm agua producía un aumento en el coeficiente de filtración capilar de una manera dependiente de la dosis.

El volutrauma se define como el daño causado por sobredistensión alveolar secundario a altos volúmenes alveolares. El concepto de volutrauma fue descrito por Dreyfuss et al. en 1988, quien descubre que el edema alveolar en ventilación mecánica se debe a altos volúmenes y no a altas presiones (68, 69). El autor en un modelo animal, ventila ratas usando altas presiones más altos volúmenes tidal, bajas presiones más altos volúmenes tidal o altas presiones más bajos volúmenes tidal. El único grupo que no desarrolló daño pulmonar fue el grupo que fue ventilado con bajos volúmenes.

Años más tarde, en otro estudio los mismos autores concluyen que el volumen final inspiratorio es probablemente el principal determinante del edema inducido por la ventilación (70).

Así mismo, existe evidencia que el volutrauma puede inducir o exacerbar daño pulmonar en humanos. Gajic et al. (71) estudiaron a 322 pacientes en ventilación mecánica y altos volúmenes corrientes fueron identificados como un factor riesgo independiente de VILI.

- Atelectotrauma

Atelectrauma o atelectasias cíclicas es un daño causado por las fuerzas de deformación o de cizallamiento, que experimentan las unidades alveolares sometidas a un fenómeno de expansión alveolar durante la inspiración y colapso alveolar durante la espiración o apertura y cierre en cada ciclo respiratorio (72).

La explicación fisiopatológica de este fenómeno es la inestabilidad alveolar. De acuerdo con la información obtenida mediante técnicas de biomicroscopia, los alvéolos sanos en un ciclo respiratorio típico tienen una deformación mínima, siendo los bronquiolos respiratorios los que experimentan mayor cambio físico, pero en general las líneas de fuerza se distribuyen de un modo que se genera un cambio anatómico mínimo. Sin embargo, en el pulmón lesionado existe tendencia al colapso, particularmente en las unidades alveolares de las zonas dependientes o inferiores, debido a una suma de factores tales como: la pérdida y desnaturalización de surfactante alveolar, el efecto del peso del tejido suprayacente y el corazón, y el marcado edema inflamatorio intraalveolar. Se producen entonces zonas de colapso pasivo por compresión, y zonas de consolidación inflamatoria, que tienen distinta respuesta al ser sometidas a una fuerza de insuflación. Las zonas colapsadas son conceptualmente reexpandibles o reclutables, y las consolidadas no lo son. Esta gama de respuestas ante la insuflación hace que existan fenómenos de expansión diferencial. Las nombradas fuerzas de cizallamiento surgen de que la deformación generada por la insuflación es multidireccional, de modo que se producen tracciones angulares que amplifican seriamente el stress mural, teniendo por consecuencia deformación y desgarramiento tisular, como consecuencias hay daño local y aumento de la lesión pulmonar. Además se produce una liberación de mediadores inflamatorios a nivel local y sistémico, lo que origina el mecanismo de daño pulmonar conocido como biotrauma.

- Biotrauma

Denominamos biotrauma al daño al alveolo secundario a inflamación, por el cual citoquinas y otros mediadores inflamatorios son liberados en respuesta a la lesión pulmonar de origen mecánico.

Por lo tanto, la ventilación mecánica no sólo ocasiona un trastorno estructural del pulmón, sino también puede desencadenar un componente inflamatorio con liberación de mediadores (biotrauma), que actúan a nivel sistémico, amplificando la respuesta inflamatoria del huésped, determinando inestabilidad de sistemas orgánicos diferentes al pulmonar (73-78). Esta sería la explicación fisiopatológica acerca del fracaso multorgánico que los pacientes que inicialmente presentan una patología localizada en el pulmón, como por ejemplo el SDRA (79) y que es causa importante de mortalidad de estos enfermos.

En el estudio de la ARDSNetwork que se compararon ventilación con volúmenes corrientes bajos versus volúmenes corrientes tradicional en pacientes con SDRA( 27). Ellos encontraron que la modalidad de ventilación con volúmenes pequeños se asoció a disminución de los días de falla de órganos no pulmón, y a reducción de la concentración de la interleukina 6 (IL6) plasmática, una citoquina proinflamatoria.

En estudios posteriores, se ha encontrado que los niveles elevados de los receptores solubles I y II de factor de necrosis tumoral (TNF) en pacientes con SDRA se asociaban con mayor mortalidad. No obstante, la ventilación con volúmenes corrientes bajos se asocia con una disminución en los niveles específicos receptor soluble I de TNF. A su vez, Eisner et al. reportaron que en los primeros días de la evolución del SDRA se producía un aumento de los niveles plasmáticos de proteína D del surfactante asociado a mayor mortalidad. En cambio, Ranieri et al. demostraron el impacto en la concentración de interleuquinas circulantes con el uso de una técnica ventilatoria protectora versus convencional, evidenciando que las concentraciones de mediadores inflamatorios fueron significativamente más bajas en el grupo de pacientes ventilados con estrategias de protección pulmonar (80). La investigación traslacional en VILI a lo largo de las últimas décadas y aplicando diferentes modelos animales, ha permitido la identificación y entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el VILI (81, 82), lo cual ha favorecido la implementación clínica de nuevas estrategias ventilatorias dirigidas a disminuir el VILI y contribuir a mejorar los desenlaces de los pacientes críticos que requieren ventilación mecánica.

Figura 13. Esquema representativo de la fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por el ventilador (ventilator-induced lung injury -VILI-). Modificada de referencia 90.

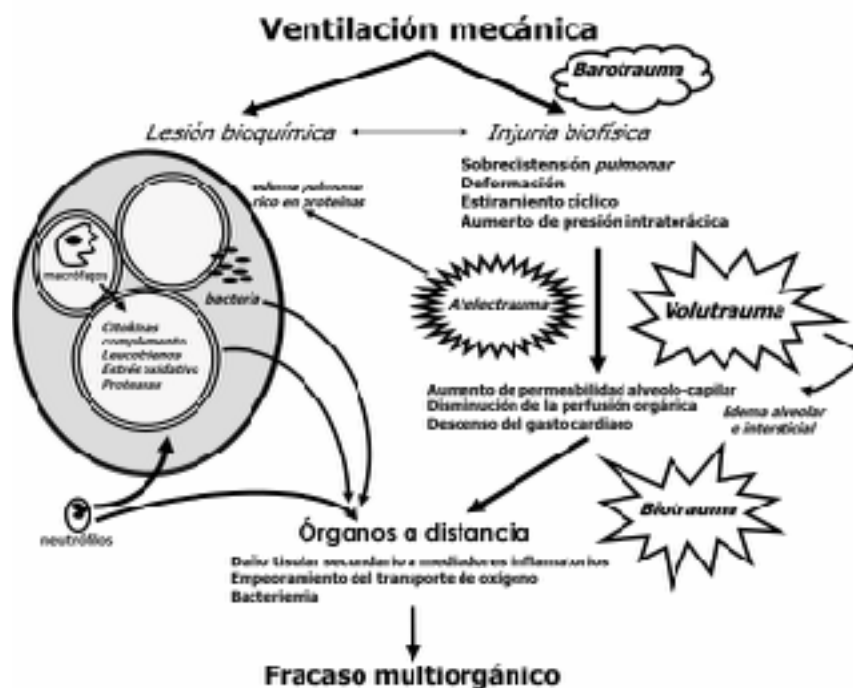
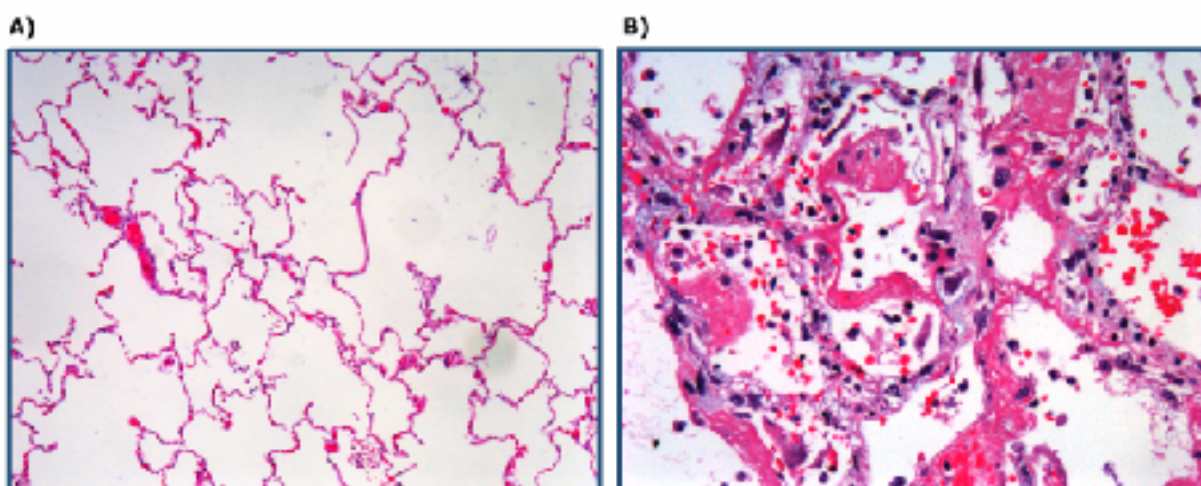


Figura 14: Imágenes histopatológicas representativas procedentes de necropsias de pulmones de pacientes con ventilación mecánica. A) Muestra histológica de pulmón sin hallazgos patológicos (fijada y teñida en hematoxilina eosina, x40); B) Muestra histológica de pulmón con lesiones de daño pulmonar agudo: moderado infiltrado inflamatorio crónico de tipo linfoplasmocitario, formación de membranas hialinas tapizando la pared alveolar y discreta congestión y engrosamiento de pared alveolar (fijada y teñida en hematoxilina eosina, x40). Cortesía de Anatomía Patológica (Dra. Aída del Hospital Universitario de Getafe, Madrid. Tomada de referencia 112).



## **VIII. Estrategias de ventilación protectora**

Actualmente las recomendaciones sobre el manejo de la ventilación mecánica están dirigidas a estrategias que minimizan la sobredistensión alveolar y eviten las atelectasias cíclicas (83).

En la prevención de la sobredistensión alveolar es recomendable utilizar volúmenes tidal bajos, mantener presiones meseta bajas (<30 cm agua), y utilizar ventilación limitada por presión. El estudio del grupo de ARDS network evidenció que el utilizar volúmenes tidal bajos (6 ml/kg según peso ideal) tenía un mejoría significativa en la mortalidad de los pacientes con SDRA. Además, Terragni et al. publicaron un estudio en 30 pacientes en VM y SDRA y encontraron que una presión plateau <28 cm agua fue asociada con disminución de hiperinsuflación alveolar. Por otro lado, la ventilación controlada por presión asegura que la presión de la vía aérea no se sobrepasa y con ello se mitiga la sobredistensión alveolar (84).

En cuanto a la prevención del atelectotrauma la aplicación de PEEP es el principal método utilizado para mantener el alveolo abierto y disminuir la atelectasias cíclicas. Unas décadas atrás el objetivo de la ventilación utilizando PEEP era lograr una oxigenación adecuada, minimizando la fracción inspirada de oxígeno, teniendo presente en ese entonces la llamada toxicidad pulmonar por oxígeno. La aplicación de PEEP disminuye significativamente las atelectasias cíclicas y en definitiva el VILI (85-89). Sin embargo el nivel óptimo de PEEP aplicado aún no ha sido establecido. Los clínicos intensivistas a menudo aplican un nivel de PEEP que es superior al punto de inflexión inferior en la curva presión/volumen (90). Sin embargo, esta estrategia no ha demostrado mejoría clínica.

Los datos que se han acumulado en gran parte durante la última década sugieren fuertemente que las estrategias ventilatorias asociadas con un estiramiento e inducción excesivo e inspiratorio del colapso / reclutamiento de las unidades pulmonares pueden causar mayor daño al pulmón del paciente crítico y quizás conducir al desarrollo de fracaso multiorgánico.

La aportación del conocimiento de estos mecanismos que causan VILI podrá contribuir al desarrollo de nuevas estrategias para tratar o prevenir estas graves consecuencias (91).



## **IX. Variabilidad de la práctica clínica y sus implicaciones**

Uno de los objetivos fundamentales de la presente tesis doctoral es evaluar la variabilidad de la mortalidad de los pacientes con ventilación mecánica, así como del propio manejo de la ventilación mecánica. Por ello, resulta pertinente explicar el concepto de variabilidad.

La variabilidad de la práctica médica es un tema muy debatido hoy debido a sus múltiples consecuencias no sólo para los clínicos, sino también para los responsables de la salud y los ciudadanos.

El concepto de variabilidad en la práctica médica se emplea habitualmente para definir las variaciones sistemáticas (no aleatorias) en las tasas de incidencia acumulada (en adelante, tasas), de un procedimiento clínico particular, a un determinado nivel de agregación de la población (92).

Esquemáticamente, los trabajos sobre la variabilidad relacionan el número de pacientes en determinadas áreas geográficas a estudio, que han recibido una determinada intervención sanitaria en un período de tiempo definido, con la población total de tales áreas en dicho período. El objetivo del análisis de la variabilidad es comparar las tasas obtenidas y valorar si la variabilidad entre áreas implica una diferente utilización de los servicios estudiados. Los resultados obtenidos suelen interpretarse como evidencia indirecta de la existencia de componentes evitables de la asistencia sanitaria que, según la magnitud de las variaciones halladas, pueden tener implicaciones en los resultados de la atención médica.

En un sentido menos restrictivo, el concepto de la variabilidad de la práctica médica incluye otros aspectos de la variabilidad en la prestación de servicios sanitarios, como la diferente utilización de pruebas diagnósticas, tratamientos, duración de la hospitalización, o mortalidad, en pacientes en situaciones clínicas similares. Estos estudios se desarrollan sobre una base individual y sus objetivos son evaluar la efectividad o la eficiencia de los centros o profesionales sanitarios, o buscar determinantes de variabilidad en función de características de los pacientes (como sexo, grupo étnico y nivel socioeconómico), del médico (especialidad, sexo, formación experiencia y sistema de pago), del hospital (público o privado, rural o urbano, universitario o no, docencia, tamaño y terciarismo) o del sistema sanitario del país (financiación, organización, cobertura u otras).

Los estudios contemporáneos sobre la variabilidad clínica aparecen hacia finales de los sesenta y principios de los setenta (93-96), teniendo especial impacto los trabajos publicados por Wennberg y Gittelsohn (97) sobre variaciones en las tasas de

intervenciones de adenoidectomía, prostatectomía, histerectomía, hernia inguinal y colecistectomía en Vermont, que sentaron las bases conceptuales para el análisis actual de la variabilidad clínica y, en buena medida, para el desarrollo de los programas de investigación sobre efectividad de los tratamientos y de difusión de resultados, que han dominado el panorama de la investigación en servicios de salud durante las últimas décadas (98-100).

En esta situación, parece evidente la necesidad de conocer, en cada caso concreto, cuáles son las causas de la variabilidad y, fundamentalmente, si éstas corresponden a problemas abordables desde la política, la práctica médica o la investigación (101).

Ante un procedimiento donde existe un claro consenso sobre su efectividad y sus indicaciones (por ejemplo, sustentado por un ensayo clínico aleatorio), cabe pensar que la variabilidad sólo puede ser explicada por diferencias en la demanda (morbilidad y preferencias de los pacientes) o por ignorancia de los profesionales sanitarios, ya sea en el sentido de no utilizar un procedimiento de efectividad comprobada o de usar uno cuya no efectividad está demostrada. Si las diferencias se deben a la morbilidad, no tiene sentido intentar disminuir las variaciones. Si, por el contrario, esa explicación no parece factible, las estrategias de acción deberían centrarse en: 1) actuaciones que hagan llegar la información necesaria a los clínicos de forma comprensible y rápida, como las guías clínicas, protocolos, formación continuada, sesiones de discusión, información a través de medios de comunicación y otras; 2) devolución de la información de los propios resultados (feed-back); 3) control de la utilización a través de la revisión por pares (peer review) y técnicas de revisión de la utilización e instrumentos de medición del uso adecuado, y 4) desarrollo de mecanismos de incentivación que contribuyan a estimular el uso apropiado o, como mínimo, que no estimulen la utilización innecesaria (102).

La variabilidad puede ser debida a muchos factores, pero entre ellos destaca la complejidad de la propia asistencia sanitaria y los rápidos y constantes cambios en la tecnología, que provocan que los profesionales sanitarios tengan una información limitada acerca de la efectividad y la eficiencia de los distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Esto es, sólo mejorando el conocimiento de los resultados de una intervención (en nuestro caso, de la ventilación mecánica) un grupo de pacientes específico (en nuestro caso, de los pacientes críticos que ingresan en UCI) puede hallarse un terreno donde coincidan la mejora de la efectividad y calidad de la atención médica.

No siempre la variabilidad es negativa; la práctica clínica con fundamento científico lleva a variabilidad inevitable (razonable), pues exige tratar a cada paciente según sus circunstancias. Si no se demuestra variabilidad hay que sospechar incentivos excesivos, o excesiva rigidez en la aplicación de las normas, lo que en todo caso supone una mala práctica. Otra cosa es la variabilidad científicamente inexplicable (innecesaria), que es la que sugiere áreas de mejora (103, 104).

El objetivo es encontrar determinantes de la variabilidad en la función de las características del paciente (del sexo, grupo étnico, nivel socioeconómico ...), del médico (especialidad, edad, sexo, rural o urbano, enseñanza, o la salud Sistema (financiación, organización, cobertura u otro). Una de las causas siempre mencionadas de esta variabilidad son los estilos de la práctica profesional, determinados como el conjunto de peculiaridades en la forma en que el médico trabaja.

Recientemente, la Red sobre Investigación en Resultados de Salud y Servicios Sanitarios (Red IRYSS) ha comenzado a publicar el Atlas de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud, con interesantes contribuciones empíricas al conocimiento de la utilización de los servicios hospitalarios en nuestro entorno. Esta información sugiere que los médicos actúan de forma muy diferente ante situaciones similares, quebrando la creencia tradicional de que los profesionales sanitarios aplican de manera uniforme un tratamiento inequívocamente adecuado ante cada problema de salud, y plantea importantes preguntas sobre la efectividad clínica y la eficiencia social de las actuaciones médicas: ¿la accesibilidad de una persona a un tratamiento adecuado con beneficios que superan a los riesgos es distinta según el lugar donde se vive o el periodo de tiempo en que se solicita?.

La necesidad de disminuir la variabilidad innecesaria es una preocupación presente de manera muy acentuada en España. Concretamente, figura entre las estrategias del Plan de Calidad para el Servicio Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del 2010 (estrategia 10. Mejorar la Práctica Clínica: 10.1. Documentar y proponer iniciativas tendentes a disminuir la variabilidad no justificada de la práctica clínica (105).

## **X. Introducción de la metodología: modelos logísticos multi-nivel**

La presente tesis utiliza metodología innovadora basada en modelos logísticos multinivel para la consecución de los objetivos principales por lo que resulta útil realizar una

introducción de esta metodología poco habitual hasta ahora en las publicaciones especializadas.

Muchos tipos de datos, incluidos los datos observacionales recogidos en las ciencias humanas y biológicas (sobre todo en investigación clínica) tienen una estructura jerárquica o agrupada. Por ejemplo, los pacientes atendidos en un centro de salud tienden a ser más parecidos en sus características físicas y mentales que los individuos elegidos al azar de la población en general. Las personas pueden anidarse más en áreas geográficas o instituciones como hospitales. Los análisis de datos multinivel también surgen en estudios longitudinales donde las respuestas de un individuo en el tiempo están correlacionadas entre sí.

Los modelos multinivel reconocen la existencia de tales jerarquías de datos permitiendo componentes residuales en cada nivel en la jerarquía (106). Por ejemplo, un modelo de dos niveles que permita agrupar los resultados de los pacientes dentro de los centro de salud incluiría efectos residuales en el nivel del paciente y del centro de salud. Por lo tanto, desde un punto de vista matemático, la varianza residual se divide en un componente entre los centro de salud (la varianza de los residuos del nivel centro) y un componente dentro del centro de salud (la varianza de los residuos del nivel de los pacientes). Los residuos de centro, representan características no observadas del centro de salud que afectan los resultados de los pacientes. Son estas variables no observadas las que conducen a la correlación entre los resultados para los pacientes del mismo centro de salud.

Existen varias razones para usar modelos multinivel en la estimación del efecto de una intervención (por ejemplo, la ventilación mecánica) entre varias poblaciones (por ejemplo, el efecto de la mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica en diferentes países). Entre ellas:

- **Inferencias correctas:** Las técnicas tradicionales de regresión logística múltiple tratan las unidades de análisis como observaciones independientes. Una consecuencia de no reconocer las estructuras jerárquicas es que los errores estándar de los coeficientes de regresión serán subestimados, lo que conduce a una exageración de la significación estadística. Los errores estándar para los coeficientes de las variables predictoras de nivel superior serán los más afectados por el hecho de ignorar la agrupación.
- **Interés sustantivo en los efectos de grupo:** En muchas situaciones, una pregunta clave de investigación se refiere al grado de agrupación en los resultados individuales.

- Estimación de los efectos de grupo simultáneamente con los efectos de los predictores de nivel de grupo: Una forma alternativa de permitir efectos de grupo es incluir variables dummy para grupos en un modelo de regresión tradicional (mínimos cuadrados ordinarios). Este modelo se llama análisis de la varianza o modelo de efectos fijos. En muchos casos habrá predictores definidos a nivel grupal, por ejemplo, tipo de hospital (universitario o comarcal). En un modelo de efectos fijos, los efectos de los predictores a nivel de grupo se confunden con los efectos de los dummies grupales, es decir, no es posible separar los efectos debido a las características observadas y no observadas del grupo. En un modelo multinivel (efectos aleatorios), se pueden estimar los efectos de ambos tipos de variables.
- Inferencia a una población de grupos: En un modelo multinivel, los grupos de la muestra son tratados como una muestra aleatoria de una población de grupos. Utilizando un modelo de efectos fijos, las inferencias no se pueden hacer más allá de los grupos de la muestra.

Por lo tanto, los modelos multinivel constituyen un enfoque estadístico adecuado para analizar los datos de factores de riesgo correlacionados obtenidos de los participantes que asisten a los exámenes secuenciales a lo largo del tiempo en una cohorte longitudinal.

Los modelos multinivel son una respuesta a la necesidad de analizar la relación entre los individuos y el medio en donde se desenvuelven; poder separar el papel de cada uno de los componentes de la compleja estructura implicada puede llevar a un mejor conocimiento de la realidad para así poder intervenir más eficientemente (107).

Como se dijo anteriormente los modelos multinivel ofrecen distintas ventajas respecto a los modelos tradicionales: dan una versión más realista ya que modelan cada nivel de jerarquía, no requieren la hipótesis de independencia entre las medidas de la variable resultado y también dan estimaciones más precisas.

La desventaja es la mayor complejidad tanto del marco teórico como del modelo propuesto para analizar los datos, lo que conlleva una mayor dificultad en la comunicación de los resultados. De cualquier forma, la gran frecuencia con que se encuentran estructuras jerárquicas en los datos que provienen de los estudios epidemiológicos, de la investigación clínica, etc., está demandando una mayor utilización de estos modelos.

El tratamiento de los pacientes críticos con ventilación mecánica supone una de las preocupaciones más importantes de los intensivistas y representa un riesgo trascendental para los pacientes ingresados en UCI, ya que puede estar asociado con un aumento de la

mortalidad y la morbilidad. El análisis de los datos de grandes estudios multicéntricos tiene el potencial de mejorar nuestra comprensión de cómo las características del paciente y el nivel de UCI impactan los resultados de la mortalidad hospitalaria. Dicho análisis, sin embargo, se complica por dos factores: la variación inexplicada en el nivel de UCI y la importancia de los riesgos competitivos (108-116).

Además de las características individuales del paciente, los factores específicos de la UCI,, el tipo de UCI y la aplicación de las estrategias ventilatorias son determinantes potenciales asociadas a la mortalidad. Para distinguir los factores específicos del nivel de paciente y de la UCI, se requiere un análisis multinivel, pero rara vez se utiliza en la epidemiología hospitalaria (117). La estructura agrupada de los datos (pacientes dentro de las UCI) a menudo contiene información que puede ser útil para comprender las asociaciones entre los riesgos y la mortalidad.

Los factores que se asocian con la mortalidad en la UCI a menudo también se asocian con un mayor riesgo de morir en el hospital, así como con un aumento de la duración de la estancia hospitalaria. Estos eventos competitivos juegan un papel importante en la interpretación de riesgos de mortalidad y hacen necesarios modelos de supervivencia extendida (118). Por lo tanto, se requiere una combinación de supervivencia extendida y modelos multinivel para comprender cómo los diferentes factores de riesgo, diferentes estrategias o cuidados en UCI pueden tener un impacto en los resultados de los desenlaces clínicos, así como en la variabilidad de la práctica clínica (119).

## **XI. Predicción de mortalidad de los pacientes críticos con ventilación mecánica**

El objetivo fundamental de la tesis se basa en el análisis de la mortalidad en pacientes con ventilación mecánica y secundariamente se desarrolla un modelo predictivo de mortalidad, por lo que está justificado explicar brevemente la importancia clínica y limitaciones de los modelos predictivos de mortalidad de los pacientes críticos con ventilación mecánica que se aplican actualmente.

Las escalas generales de gravedad son utilizadas en las UCIs para caracterizar el grado de enfermedad de los pacientes, la disfunción orgánica, predecir los resultados, evaluar la práctica clínica y establecer una comparabilidad de la gravedad y complejidad de los pacientes ingresados entre diferentes UCIs. En definitiva, sirven para estimar la mortalidad de los pacientes con respecto a la esperada en ese tipo de paciente y pueden ayudar a evaluar la calidad de la atención sanitaria (120). La gran limitación de estas escalas es su

interpretación pues no se establecieron para evaluar pacientes de forma individual, y por tanto su uso es muy debatido.

Las primeras escalas pronósticas en pacientes críticos fueron creadas hace más de 30 años. Las escalas utilizadas para estos pacientes pueden dividirse en dos tipos: las focalizadas en la función de los órganos concretos (como la escala de Glasgow) y las escalas generales. En estas últimas me centraré. También en ellas hay dos tipos, las que buscan estimar el pronóstico del paciente y las focalizadas en la disfunción orgánica.

Para realizar una escala pronóstica, ésta debe poseer dos propiedades principales (121): que identifique a los pacientes con alto riesgo de mortalidad, es decir que distinga entre los que sobrevivirán y los que fallecerán (discriminación), y que se correlacione con el resultado final de un amplio margen de pacientes independientemente de su riesgo (calibración). Existen instituciones en las que se han modificado las escalas generales añadiendo datos propios de su población. Esto aumenta la correlación con sus pacientes pero impide uno de los objetivos de las escalas que es la comparación universal (validez externa).

Desde los años 80 se han desarrollado diferentes escalas de gravedad con el objetivo de estimar el pronóstico del enfermo crítico: el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), el Mortality Prediction Model (MPM) o el Simplified Acute Physiology Score (SAPS). Todas ellas han demostrado su utilidad, sobre todo a la hora de establecer grupos de pacientes con riesgos y necesidades de recursos similares.

Por otro lado, estas escalas nos permiten comparar la eficacia de determinados tratamientos en grupos de gravedad homogénea.

Todas las escalas fueron desarrolladas para grupos mixtos de pacientes críticos pero su aplicación a subgrupos está ampliamente cuestionada porque no parecen ser suficientes para tomar decisiones individuales, pues clasifican correctamente en torno al 70-85% de los pacientes, por lo que se siguen desarrollando escalas más adecuadas para ellos (122).

Las principales limitaciones que se encuentran para la generalización de estas escalas son: la menor aplicabilidad a las poblaciones que difieren de las poblaciones en las que se crean, los problemas en la recogida de datos y la definición de los mismos (necesitan un entrenamiento para que no tengan grandes diferencias inter-observador), la necesidad de interpretación de las técnicas estadísticas utilizadas para comprender los datos de nuestra

población y la necesidad de modernizar las escalas según aparecen nuevos tratamientos médicos o mejores armas estadísticas (algunas publicaciones recomiendan su actualización cada 4 años).

La escala SAPS, desarrollada y validada en Francia en 1984, utilizó 13 variables fisiológicas ponderadas y la edad para predecir el riesgo de muerte en los pacientes de la UCI (123). Al igual que las puntuaciones de APACHE, SAPS se calculó a partir de los peores valores obtenidos durante las primeras 24 horas de ingreso a la UCI. En 1993, Le Gall y colaboradores (124) utilizaron el análisis de regresión logística para desarrollar SAPS II, que incluye 17 variables: 12 variables fisiológicas, edad, tipo de ingreso y 3 variables relacionadas con la enfermedad subyacente. La puntuación SAPS II es la más utilizada. Calcula un puntaje de severidad usando los peores valores medidos durante las 24 h iniciales en la UCI para 17 variables, pudiendo oscilar entre 0 y 163 puntos, de tal manera que a mayor puntuación indica una mayor gravedad y por lo tanto mayor probabilidad de mortalidad.

Una revisión sistémica de los sistemas de puntuación SOFA, SAPS II, APACHE II y APACHE III encontró que los sistemas APACHE eran ligeramente superiores a los sistemas SAPS II y SOFA en la predicción de la mortalidad en la UCI (125).

La principal limitación en el uso de estos modelos es el tipo de pacientes al que se aplica. Así, la evaluación del SAPS II, presenta una exactitud predictiva muy variable cuando se aplica a grupos homogéneos de enfermos. Del Bufalo et al. no encontraron tampoco una buena discriminación (área bajo la curva ROC = 0,735) cuando aplicaron el SAPS II a una cohorte de 306 enfermos ingresados en una unidad respiratoria de cuidados intensivos (126). Finalmente, Auriant et al. encontró una buena calibración ( $\chi^2 = 2,4$ ;  $p > 0,5$ ) y una buena discriminación del SAPS II para la predicción de la mortalidad (área bajo la curva ROC = 0,85) en una serie de enfermos ingresados en una unidad de cuidados intermedios (127).

En lo que se refiere a la población objeto de esta tesis, los enfermos que precisan ventilación mecánica durante más de 12 horas, tampoco el SAPS II ha demostrado una adecuada exactitud en la predicción de la mortalidad (128). Así, en el estudio de Portier et al, realizado sobre 332 enfermos con enfermedad pulmonar crónica que precisaron ventilación mecánica durante más de 24 h, no fue posible establecer una relación entre mortalidad y SAPS (129).



Nuestro grupo, en un estudio observacional hace 15 años encontró que la predicción de la mortalidad obtenida con el SAPS II medido en las primeras 24 h de ingreso en la UCI presenta una mala calibración ( $\chi^2 = 10,76$ ;  $p < 0,05$ ) y un escaso poder de discriminación (área bajo la curva ROC = 0,67) (130).

Entre las poblaciones en las que estos índices han demostrado una menor exactitud se encuentra la de los enfermos que precisan ventilación mecánica, que constituye alrededor de un 30% de los pacientes ingresados en las UCI (130).

## **XII. Pertinencia del estudio**

Desde la implementación de la ventilación mecánica invasiva en pacientes críticos con insuficiencia respiratoria, se ha producido una difusión generalizada del conocimiento de la fisiopatología de los pacientes que requieren ventilación mecánica, y un amplio cuerpo de investigación en diferentes áreas ha llevado a los avances de la ventilación mecánica para mejorar la oxigenación y prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador.

Las estrategias ventilatorias como la estrategia de ventilación protectora, las intervenciones para mantener a los pacientes en el nivel más efectivo de sedación han demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes críticos.

De acuerdo con los datos observacionales previos de nuestro grupo, la mortalidad a corto plazo en pacientes con ventilación mecánica ha disminuido con el tiempo. Sin embargo, se ha demostrado que varios aspectos en el manejo de pacientes críticos varían en las Unidades de Cuidados Intensivos y en los países que conducen a una variabilidad clínica, y en consecuencia a posible diferencias en la mortalidad.

A pesar de todos los avances en ventilación mecánica, hasta el momento actual, no hay ningún estudio que haya evaluado la variabilidad de la mortalidad de los pacientes críticos. Es por tanto pertinente analizar la variabilidad de la mortalidad de los pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica a lo largo del tiempo y evaluar la práctica clínica relacionada con la ventilación mecánica, tanto al estrategia ventilatoria protectora como las prácticas de sedación durante la ventialción mecánica para evaluar la calidad de la asistencia sanitaria del paciente crítico en términos de calidad y seguridad.

Por otra parte, a pesar de los esfuerzos en estimar el pronóstico de los enfermos críticos, no existe ningún modelo predictivo o escala pronóstica con una buena capacidad predictiva, especialmente en pacientes con ventilación mecánica. De esta forma es

necesario desarrollar un modelo de predicción de la mortalidad en enfermos críticos con ventilación mecánica.

### **XIII. Factibilidad del presente estudio**

Mi labor investigadora como doctorando se desarrollo dentro grupo de investigación clínica de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Getafe, en Madrid y gracias a ello, he podido adquirir una amplia experiencia en la investigación de la ventilación mecánica, de tal manera que somos un grupo de referencia internacional por el desarrollo de grandes estudios observacionales prospectivos e internacionales sobre el manejo de la ventilación mecánica del grupo VENTILA. De hecho, fuí investigador colaborador del II y del III estudio internacional de ventilación mecánica, el coordinador nacional del IV estudio de ventilación mecánica e investigador principal del grupo VENTILA. He adquirido habilidades relacionadas con el análisis metodológico de estudios observacionales en ventilación mecánica, así como en investigación básica en la lesión pulmonar aguda (131-145), lo cual ha desembocado en la producción de trece artículos originales en revistas internacionales incluidas en el primer cuartil de la especialidad. Además pertenezco como investigador y vice-director al grupo 23 del CIBER de Enfermedades Respiratorias, desde su creación en 2008. Este escenario de investigación clínica y traslacional que he podido desarrollar durante ocho años me permite concluir que puede considerarse que resulto un investigador idóneo el desarrollo de este trabajo de investigación clínica basado en esta línea de investigación clínica consolidada para plantear respuestas clínicas que han surgido durante la exposición y presentación anteriormente descritas.

# **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## Pregunta de Investigación

Para la presente tesis doctoral se establece como pregunta de investigación la siguiente:

**En la población de enfermos críticos con necesidad de ventilación mecánica, ¿existe variabilidad temporal y geográfica de la mortalidad?; ¿existe variabilidad en otros aspectos asociados a la ventilación mecánica, como la estrategia ventilatoria protectora o el uso de la sedación?**

### Hipótesis del trabajo

La hipótesis principal del proyecto es:

Existe una variabilidad geográfica y a lo largo del tiempo de la mortalidad en los pacientes críticos con ventilación mecánica.

Las hipótesis específicas son:

1. Existe una variabilidad de la mortalidad de los pacientes a lo largo del tiempo.
2. Existe una variabilidad geográfica de la mortalidad.
3. Existe una variabilidad temporal de la mortalidad en España.
4. Existe una variabilidad regional de la mortalidad en España.
5. Existe una variabilidad regional y temporal en la práctica de la estrategia ventilatoria protectora en España.
6. Existe variación temporal en la práctica clínica de la sedación en España.
7. Es posible desarrollar un modelo predictivo de mortalidad para los pacientes con necesidad de ventilación mecánica, con mejores características operativas (discriminación y calibración) que el modelo actualmente en uso (SAPSII).

## Objetivos del estudio

El **objetivo principal** del proyecto es evaluar la variabilidad de la mortalidad de los pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva a lo largo de un periodo de dieciocho años.

Los **objetivos específicos** del proyecto son:

1. Demostrar la variabilidad temporal de la mortalidad a nivel internacional.
2. Demostrar la variabilidad geográfica de la mortalidad a nivel internacional.
3. Demostrar la variabilidad temporal de la mortalidad en España.
4. Demostrar la variabilidad regional de la mortalidad en España.
5. Demostrar la variabilidad temporal y regional del uso de la estrategia ventilatoria protectora en España.
6. Describir la evolución temporal de la práctica de la sedación a lo largo del tiempo en España.
7. Desarrollar un modelo predictivo de mortalidad en pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica en España.

# MÉTODOS

## **I. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, de no intervención, multicéntrico e internacional sobre ventilación mecánica (Grupo VENTILA) que comenzó el 1 de abril 2016 hasta el 31 de mayo 2016. Para completar los objetivos del estudio, se incluyeron los resultados de tres estudios previos sobre ventilación mecánica realizados en 1998, 2004 y 2010 con la misma metodología y realizados en la misma época del año.

Para poder incluir pacientes de diferentes países y ser comparables entre ellos se seleccionaron unos criterios mínimos para la selección de los centros participantes de cada país.

- Criterios de inclusión para las Unidades.

El estudio fue realizado en UCI que cumplían los siguientes criterios:

- Tipo de Unidades: Unidades de Cuidados Intensivos Médicos, Unidades de Cuidados Intensivos Postquirúrgicas, Unidades de Cuidados Intensivos Neurocríticos o de Politrauma, Unidades de Cuidados Intensivos Coronarios.
- Características de las unidades participantes:
  - a. Número de camas mínima: UCIs dotadas con seis camas como mínimo, o un porcentaje medio acreditado en los 12 meses previos al inicio del estudio, del 30% de pacientes sometidos a ventilación mecánica.
  - b. Equipo médico responsable. Las UCIs debían contar con médicos de plantilla especialistas en Medicina Intensiva en el equipo médico responsable de las unidades o ICUs, o contar con plantillas de médicos con formación en Cuidados Intensivos durante más de 5 años.

Se incluyó en el estudio todos los países de todos los continentes que aceptaron la invitación a participar en el estudio y las UCIs se seleccionaron según un coordinador nacional para cada país que era el responsable de la inclusión de las UCIs de los respectivos países.

- Criterios de inclusión para los pacientes.

Los pacientes fueron reclutados si cumplían los siguientes criterios:

1. Pacientes admitidos en la UCI y que requirieron ventilación mecánica invasiva (tubo endotraqueal o traqueostomía) durante al menos 12 horas.
2. Pacientes ingresados en la UCI y que tuvieron al menos un intento de ventilación mecánica no invasiva (VNI) (BIPAP o CPAP con máscara oronasal, nasal, facial o casco) durante al menos una hora.
3. Pacientes que iniciaron la ventilación mecánica fuera de la UCI en un servicio diferente (Urgencias, quirófanos, planta de hospitalización,...) o desde otra institución y que fueron trasladados a la UCI de la unidad participante.

- Criterios de exclusión de unidades y pacientes.

Los pacientes con los siguientes criterios fueron excluidos del estudio:

1. Los pacientes menores de 18 años serán excluidos.
2. UCI Pediátrica.
3. Salas de Reanimación o Recuperación de Anestesia.
4. Pacientes con cualquier modalidad de ventilación mecánica ingresados en UCI previo al comienzo del estudio (1 de abril 2016).
5. Los pacientes admitidos en UCI con VNI al ingreso pero con una duración de la menor de 1 hora.

- Protocolo del estudio.

Desde la inclusión en el estudio, se realizó una monitorización de todos los pacientes que ingresaban consecutivamente en UCI con necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva. Se consideró el día 0 al momento de ingreso en UCI y el día 1 a partir de las 8:00 am del día inmediatamente posterior al ingreso. Se registraron al ingreso las características basales y demográficas de los pacientes incluidos:

- Edad, en años.
- Sexo.
- Peso estimado, en kilogramos.
- Altura, en metros.
- Gravedad al ingreso mediante la escala SAPSII.
- Motivo de inicio de la ventilación mecánica (ver Anexo con las definiciones operativas).

Todos los días, a las 8:00 am o en su defecto, el momento más próximo a las 8:00 am, se anotaban las variables clínicas:

- Parámetros variables del paciente: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial.



- Parámetros ventilatorios: Modo de ventilación, Volumen tidal, frecuencia respiratoria (total y programada en respirador), PEEP, presión pico, presión meseta, FiO<sub>2</sub>
- Variables relacionadas con disfunción orgánica: SOFA cardiovascular, creatinina, bilirrubina, recuento de plaquetas, Glasgow Coma Scale.
- La medicación recibida en las últimas veinticuatro horas (tipo de sedantes y cantidad, tipo de analgésicos y cantidad, uso de corticoides, uso de bloqueantes neuromusculares).
- Balance hídrico diario (total de ingresos y diuresis en 24 horas).
- Complicaciones durante la etapa con ventilación mecánica (barotrauma, sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía asociada a ventilación mecánica, delirium, debilidad adquirida en UCI) mediante unos criterios predefinidos (ver Anexo).
- Nivel de sedación diario mediante escala RASS.
- Tipo de extubación (programada o accidental).
- Necesidad de reintubación (sí/no) y motivo
- Realización de traqueotomía (sí/no) y método (percutánea, quirúrgica).
- Fecha de inicio de la ventilación mecánica.
- Fecha de inicio de la desconexión de la ventilación mecánica.
- Fecha de extubación.
- Fecha de reintubación
- Fecha de traqueotomía
- Fecha de alta de UCI.
- Estado de alta de UCI (vivo o muerto).
- Fecha de alta de hospital.
- Estado al alta de hospital (vivo o muerto).
- Destino al alta hospital (domicilio, hospital de crónicos, otro hospital).
- Decisión de adecuación de las medidas terapéuticas y fecha de la decisión de la adecuación de las medidas terapéuticas (ver Apéndice).

▪ Seguimiento.

Los datos de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión eran seguidos, de acuerdo con la existencia de dos situaciones, cualquiera que sucediera antes:

- Hasta el día 28 desde el reclutamiento en el estudio.
- Hasta el alta hospitalaria y/o la muerte entre los primeros 28 días desde el reclutamiento.

- c. Si el paciente era dado de alta del hospital y reingresaba en el hospital, requiriendo de nuevo ventilación mecánica, este paciente no era considerado como nuevo paciente para ser incluido en el estudio. Si el paciente era trasladado temporalmente a otra institución y regresaba a la UCI participante, con necesidad de ventilación mecánica, este paciente no era considerado como nuevo paciente para ser incluido en el estudio.

Los datos fueron recogidos por el investigador local de cada unidad participante en cada UCI. Es muy importante que sólo el investigador local conocía los objetivos del estudio y la recogida de los datos en cada UCI para lograr de ese modo, que los datos recogidos diariamente tradujeran fielmente la práctica clínica diaria en pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica, evitando así el sesgo de participación.

El coordinador nacional de cada país participante conocía el protocolo del estudio y el proceso de recogida de datos de los pacientes reclutados del mismo y podía ser consultado para cualquier pregunta relacionada con el protocolo del estudio.

▪ Desenlaces clínicos.

El desenlace principal del estudio era la mortalidad en UCI, mortalidad hospitalaria y mortalidad a día 28.

Los desenlaces secundarios del estudio son:

- Objetivos fisiopatológicos secundarios: el manejo ventilatorio (uso de la PEEP, variación de la presión meseta, de la presión de conducción [definida como la diferencia de la presión mesera menos la PEEP], variación del Vt aplicado), e intervenciones ventilatorias (ventilación protectora definida como aplicación de volumen corriente o tidal  $\leq 6$  mL/kg predicho y presión meseta  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O).
- Objetivos clínicos secundarios: porcentaje de extubación, porcentaje de reintubación, porcentaje de traqueostomía, duración del periodo de ventilación mecánica, duración de la desconexión de la ventilación mecánica, duración de la estancia en UCI, duración de estancia en hospital.

## **II. Control de calidad de los datos**

Se realizaron esfuerzos para mantener la calidad de los datos recogidos durante todo el estudio. En cada unidad participante, los investigadores colaboradores revisaron de forma aleatoria un 5% de los pacientes reclutados. Los coordinadores nacionales revisaron, de forma aleatoria, el 10% de los pacientes y se aseguraron por la inclusión de todos los

datos requeridos en cada paciente incluido en el estudio. Para ser incluidos en el análisis final era necesario completar los datos de los pacientes reclutados. No se aceptaron pacientes reclutados en la base de datos con alguna variable principal perdida, o con más de un 10% de datos perdidos de las variables secundarias.

Una vez finalizado el estudio, el investigador revisó, de forma aleatoria, el 7% de los pacientes incluidos para detectar cualquier error en los datos introducidos, comprobar y completar los datos perdidos mediante el contacto telefónico o mediante correo electrónico con los coordinadores nacionales e investigadores locales correspondientes a los datos perdidos y, finalmente, depurar la base de datos, eliminando los pacientes con datos perdidos o posibles errores de registro de datos de las variables.

### **III.Requerimientos administrativos**

Se cumplieron todas las regulaciones locales y se solicitó toda la documentación necesaria por parte del Equipo Coordinador del Estudio. El estudio fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios con la categoría de "estudio observacional postautorización sin medicamento" (ver Anexo).

### **IV.Aspectos éticos**

#### **▪ Principios.**

El estudio se realizó de acuerdo con la declaración Universal de Helsinki; los Principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, las Guías de Ética Internacional para la Investigación Biomédica con humanos (WMA 2008), las Guías Éticas Internacionales con humanos (CIOMS 2002), las Guías ICH Armonizadas Tripartitas the: Guías de buena práctica clínica (ICH 1996) y las leyes españolas para la investigación biomédica (Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos).

Además, el estudio cumplía los requisitos contemplados en la legislación española para la investigación biomédica: Ley de Investigación Biomédica (Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica); Ley de Protección de Datos (LPD, Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal); Real decreto (RD) 1720/2007 de Datos personales; Reglamento de Protección de Datos. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica

15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal; Ley de Autonomía del Paciente (LAP, Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

El estudio fue evaluado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Getafe (Madrid) que elaboró un dictamen favorable, sin necesidad de obtener el documento de consentimiento informado escrito de los pacientes incluidos, debido a las características del estudio (estudio observacional, de no intervención basado en la recogida de datos de la historia clínica y sin datos personales) y ausencia de efectos indeseables (ver Anexo). El estudio obtuvo la certificación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como estudio observacional no post-autorización (estudio No-EPA) (ver Anexo). Finalmente, el protocolo del estudio obtuvo la aprobación de los CEICs de referencia de todos los países participantes para la inclusión de enfermos, según las normativas locales. El estudio fue registrado previamente al comienzo del mismo en la plataforma digital internacional de estudios en investigación clínica [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) con el número de registro (NCT0273189).

## **V. Gestión de datos**

- Recogida de Datos.

Todos los datos incorporados en el estudio se recogieron diariamente, desde el momento de ingreso en UCI y una vez cumplidos los criterios de inclusión y ausencia de criterios de exclusión y durante todo el periodo de seguimiento. La recogida de datos se realizó mediante la introducción en una plataforma electrónica por los investigadores locales de cada centro participante. Previamente, los investigadores locales recibieron un nombre de usuario y contraseña para asegurar la seguridad del acceso de los datos introducidos.

Los datos recogidos por cada investigador local fueron supervisados por el coordinador nacional para garantizar la calidad de los datos recogidos y poder detectar posibles errores en la adquisición de los datos. El equipo coordinador del estudio también verificó diariamente la incorporación de los datos a la base de datos para supervisar y detectar como doble filtro la posibilidad de errores en la edición e incorporación de los datos y así garantizar la calidad y fiabilidad de la información obtenida durante todo el periodo de

inclusión y seguimiento de los pacientes participantes. La base de datos será diseñada completamente en el Hospital Universitario de Getafe.

- Comité de Monitorización de los datos (CMD).

Se constituyó un Comité de Monitorización constituido por el equipo coordinador del estudio que garantizó los derechos y la confidencialidad de los pacientes participantes en el estudio. Los datos de las variables fueron recogidas en una base de datos en internet, cuyo acceso se realizó a través de unas claves personales para cada investigador local, lo cual garantizaba la seguridad de la base de datos. Los datos pertenecientes a los pacientes fueron extraídos de la historia clínica y fueron anonimizados, en cumplimiento con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Al finalizar el periodo de inclusión de las variables, los datos fueron codificados y disociados de forma irreversible. Una vez finalizado el estudio, la fase de análisis de la base de datos sólo fue explotada por el equipo coordinador del estudio.

## **VI. Aval científico, conflicto de intereses y financiación**

El estudio, incluyendo el protocolo, fue avalado por el CIBER de Enfermedades Respiratorias del Instituto Carlos III (CIBER de Enfermedades Respiratorias) y por el Grupo de Respiratorio de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Críticos y de Unidades Coronarias (SEMICYUC).

Los investigadores principales del estudio no tuvieron ningún conflicto de intereses comerciales, económicos o intelectuales que declarar.

El estudio no recibió ninguna financiación pública o privada.

## **VII. Análisis estadístico**

- Randomización.

Se trata de un estudio prospectivo, observational, multicéntrico y de no intervención, por lo que la randomización no es aplicable.

- Cálculo de tamaño muestral del estudio.

Considerando las características de este estudio observacional (estudio prospectivo, internacional, de no intervención) con múltiples objetivos a evaluar, el equipo coordinador

ha decidido que se incluirán pacientes de acuerdo con la estimación del tamaño muestral para el objetivo fundamental (mortalidad día 28).

En este sentido, hemos estimado que sería necesario incluir 2.600 pacientes en el estudio para tener un poder del 90% para detectar un descenso en el porcentaje de mortalidad en UCI del 23% versus el 28% del estudio previo, con un nivel de alfa de 0.05 bilateral y asumiendo un 20% de pacientes perdidos. Los objetivos secundarios serán evaluados utilizando el mismo tamaño muestral.

- Distribución de las variables.

Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas mediante los gráficos de histograma y la pruebas estadísticas de Shapiro Wilk y Kolmogorov-Smirnov, considerándose la hipótesis nula que la variable sigue una distribución normal por lo que cuando se alcanzaba un nivel de significación inferior a 0,05 se rechazó la hipótesis nula y en consecuencia se consideraban variables que no cumplían criterios de normalidad y fueron analizadas mediante pruebas no paramétricas.

- Análisis descriptivo

Las variables del estudio se expresan como media (desviación estándar), mediana (rango intercuartílico [percentil 25, percentil 75]), frecuencias absolutas y relativas según corresponda.

- Análisis bivariado

La prueba t de Student, ANOVA o Kruskal-Wallis se usaron para comparar variables continuas y la prueba de chi cuadrado para comparar variables categóricas.

La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante test paramétricos y test no paramétricos, según lo adecuado. En caso de variables categóricas se compararon mediante el test de Chi Cuadrado.

- Análisis de la variabilidad de la mortalidad mediante un modelo multinivel

Para estimar la evolución temporal cruda de la mortalidad a día 28 en los cuatro períodos, se desarrolló un modelos de regresión logística con la variable estudio anual codificada como Dummy, como única variable independiente y se ajustó la estimación a nivel multinivel (pacientes en el primer nivel y países en el segundo nivel) mediante un modelo logístico de regresión multinivel, siendo la mortalidad a los 28 días la variable dependiente. Primero se realizó un modelo sin variables independientes (modelo vacío) para estimar la variabilidad cruda entre países y estudios.

Para estimar la cruda evolución temporal de la mortalidad en los cuatro períodos, ajustamos modelos de regresión logística con el año de estudio, codificado como Dummy,

como única variable independiente, y para la estimación ajustada ajustamos la logística multinivel (pacientes en el primer nivel y países de segundo nivel) Modelos de regresión a la mortalidad a 28 días como variable dependiente. El modelo se ajustó por variables basales ([edad, sexo, gravedad al ingreso en la unidad de cuidados intensivos estimadas mediante la puntuación de Fisiología Aguda Simplificada (SAPS II), motivo de iniciación de la ventilación mecánica],); variables relacionadas con la evolución de los pacientes en el curso de la ventilación mecánica [desarrollo de insuficiencia orgánica (cardiovascular, renal, hepática, hematológica) definida como una evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA) superior a 2 puntos]; complicaciones, como síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y neumonía asociada a respirador; variables relacionadas con el entorno ventilatorio [uso de ventilación con presión positiva no invasiva, estrategia ventilatoria protectora del pulmón (definido arbitrariamente como volumen tidal igual a 6 ml / kg de peso corporal real o volumen corriente inferior a 8 ml / kg de peso corporal real más meseta o presión inspiratoria máxima menos mayor a 30 cm agua)], y variables relacionadas con el manejo (uso de sedación, bloqueo neuromuscular y realización de traqueotomía). La parte aleatoria del modelo incluyó dos efectos y su posible correlación: un efecto aleatorio en el modelado de intercepción modelando la heterogeneidad en la mortalidad entre países en el primer estudio y un efecto aleatorio en el modelo de la pendiente evaluando la heterogeneidad en los cambios a lo largo del tiempo en la mortalidad países. El modelo se estimó por máxima verosimilitud usando la aproximación de cuadratura Gaussiana adaptativa (con siete puntos de cuadratura). La prueba de razón de verosimilitud se utilizó para evaluar la bondad del ajuste y para comparar modelos alternativos. La medida de los efectos fijos fue la odds ratio con intervalos de confianza del 95%

El modelo máximo se ajustó mediante las siguientes variables: variables basales [edad, sexo, gravedad al momento de la admisión en la UCI estimada por la puntuación de la fisiología aguda simplificada (SAPS II), motivo para el inicio la ventilación mecánica]; variables relacionadas con la evolución de los pacientes a lo largo de la ventilación mecánica [desarrollo de fracaso orgánico (cardiovascular, renal, hepático, hematológico) definida como una Evaluación de Insuficiencia de Órganos Secuenciales (SOFA, sus siglas en inglés) superior a 2 puntos; complicaciones durante el curso de la ventilación mecánica, como síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis y neumonía asociada al ventilador; variables relacionadas con el ajuste ventilatorio [uso de ventilación de presión positiva no

invasiva, ventilación protectora de pulmón (definida arbitrariamente como volumen corriente inferior a 6 ml / kg de peso corporal estimado o volumen corriente inferior a 8 ml / kg de peso corporal real más presión meseta inferior a 30 cmH<sub>2</sub>O)] y variables relacionadas con el manejo (uso de sedación y/o de relajantes neuromusculares en perfusión continua durante al menos veinticuatro horas) y realización de traqueotomía.

Para estimar la variabilidad aleatoria entre los países, se utilizó el Odds Ratio mediano (del inglés MOR, median Odds Ratio), que se define como el valor mediano del odds ratio entre dos pacientes de diferentes países (uno del riesgo más alto y uno del riesgo más bajo) y valores iguales en las variables de la parte fija, al elegir aleatoriamente dos países. El MOR puede ser conceptualizado como el mayor riesgo (en la mediana) de mortalidad que tendría un paciente si se trasladara a un país con mayor riesgo (146, 147). Para el objetivo de este análisis, se excluyeron los países que incluyeron menos de 30 pacientes. Se realizó un análisis de sensibilidad a partir de los datos de los quince países que participaron en los cuatro estudios.

- Análisis de la variabilidad autonómica en España mediante un modelo multinivel

Para estimar la evolución temporal cruda de la mortalidad cruda a día 28 en los cuatro períodos en España, se desarrolló un modelos de regresión logística con estudio anual (codificado como variable dummy) como única variable independiente, y se ajustó la estimación a nivel multinivel (pacientes en el primer nivel y sociedades científicas autonómicas pertenecientes a la SEMICYUC en el segundo nivel) mediante un modelo logístico de regresión para la mortalidad a día 28 como variable dependiente. Primero realizamos un modelo sin variables independientes (modelo vacío) para estimar la variabilidad cruda entre sociedades y estudios.

El modelo máximo se ajustó mediante las mismas variables aplicadas en el modelo anterior de la mortalidad global y para estimar la variabilidad aleatoria entre los entre las sociedades científicas autonómicas se utilizó el MOR.

- Análisis de la variabilidad clínica para la estrategia de ventilación protectora en España.

Asimismo, para evaluar la variabilidad de la práctica clínica de la estrategia ventilatoria protectora en España a lo largo del periodo de tiempo se utilizó también un modelo de regresión multinivel con un efecto aleatorio de la región autonómica de España para explicar la agregación a nivel autonómico en España.

- Análisis de la práctica de la sedación en España



Para evaluar posibles confusores en el uso de los sedantes en perfusión continua a lo largo de los periodos de estudio, se realizó un modelo logístico binario con el uso de midazolam como variable independiente y ajustado por variables posiblemente confusoras (edad, duración de ventilación mecánica, gravedad). Los resultados se expresan con Odds ratio con intervalo de confianza al 95%.

Con objeto de estimar la asociación entre las diferentes dosis de sedantes y la asociación con los diferentes periodos de estudio, para evaluar si los posibles cambios de la práctica de la sedación son independientes del periodo de estudio se desarrolló un modelo de regresión lineal donde la dosis media de sedantes (se eligió el midazolam) era la variable dependiente y las variable de año de estudio era la variable independiente incluida y ajustada por la gravedad del paciente al ingreso en UCI, duración de la ventilación mecánica y edad de los pacientes. Los resultados se expresan con el coeficiente y con intervalo de confianza al 95%.

- Desarrollo del modelo predictivo de mortalidad en España.

Para desarrollar un modelo predictivo de mortalidad a las 24 horas de ingreso en UCI de los pacientes ventilados mecánicamente más de doce horas, se realizó un modelo de regresión logística utilizando un error estándar sólido ajustado para la agrupación dentro del paciente (147). Consideramos como modelo máximo todas las variables que se han asociado clásicamente con la mortalidad y las definidas por consenso de los autores: edad, motivo de inicio de ventilación mecánica (EPOC, enfermedad pulmonar crónica no EPOC, trauma, aspiración, sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neurológicos, parada cardiaca, postoperatorio), el peor valor del pH (obtenido de una gasometría arterial) a las 24 horas, oxigenación a las 24 horas de ingreso en UCI, estimada por la relación  $PaO_2/FiO_2$ , presión de conducción,  $PaCO_2$ , presencia de fracaso de órganos a las 24 horas de ingreso (cardiovascular, hematológico, renal, hepático, definidos como un SOFA > 2 puntos en las primeras 24 horas).

Para la selección, en el modelo predictivo final, todas las variables con un valor de P menor de 0.05 relacionado con la mortalidad se incluyeron usando una estrategia de selección hacia atrás. Se respetó la norma de introducir en el modelo máximo un total de 1 variable por cada 10 eventos (148).

La discriminación del modelo fue evaluada por el área bajo la curva ROC y la calibración mediante el gráfico de calibración y la tabla de valores observados y estimados.

Posteriormente, se utilizaron los coeficientes para generar un nomograma que predice la probabilidad de mortalidad.

Se generó un nomograma estilo Kattan, que es un nomograma para modelos predictivos de regresión logística binaria. La longitud de la línea correspondiente a una variable dada se correlacionó positivamente con la importancia de la variable (149).

La validación interna se realizó utilizando calibración y discriminación (150, 151). La probabilidad derivada del nomograma para todos los sujetos se verificó y se comparó con el valor de la probabilidad estimada utilizando el modelo logístico.

Todos los valores de probabilidad fueron de 2 colas; El valor  $P \leq 0,05$  se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis. Todos los análisis se realizaron con Stata / IC 14.1 (STATA Corp, Texas, USA).

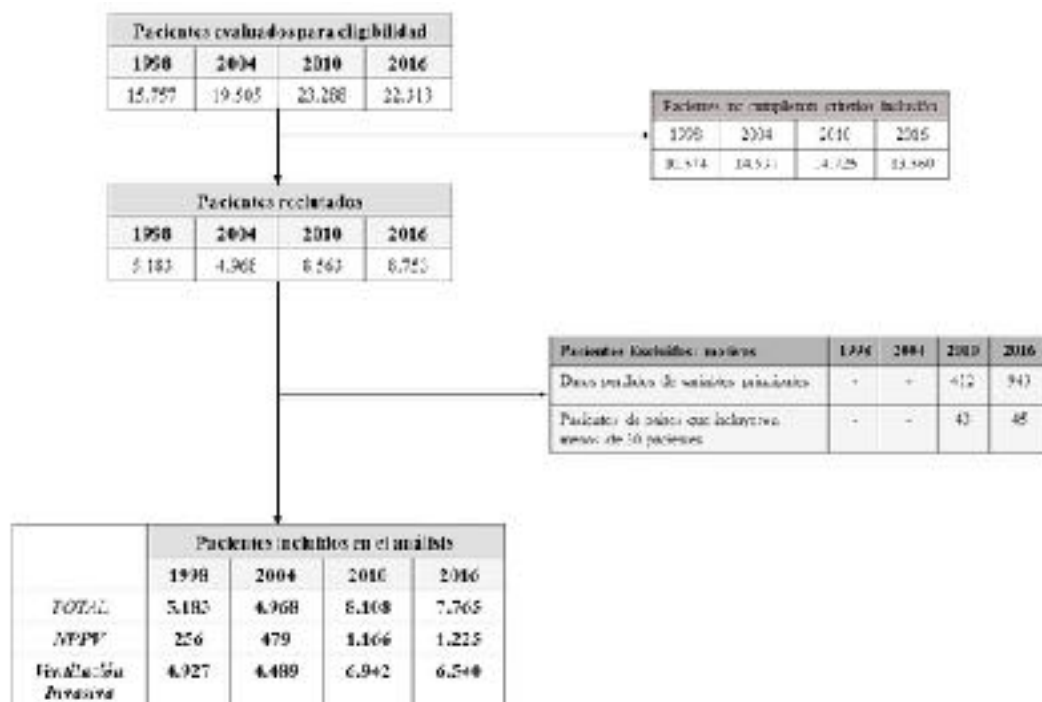
# **RESULTADOS**

## Análisis internacional

### I. Análisis descriptivo de los pacientes incluidos

En global, 27.467 pacientes, de 63.313 pacientes (43%) ingresados en las UCIs de 38 países cumplieron los criterios de inclusión en los cuatro períodos de estudio. Después de excluir pacientes de países con un reclutamiento bajo, se disponía de datos completos para el análisis de 26.024 pacientes con necesidad de ventilación mecánica: 5.183 pacientes en 1998 (32,8% del total de enfermos elegibles), 4.968 pacientes en 2004 (25,5% del total de enfermos elegibles), 8.108 pacientes en 2010 (36,7% del total de enfermos elegibles) y 7.765 pacientes en 2016 (39,2% del total de enfermos elegibles) (Figura 15).

Figura 15. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos para el análisis de la mortalidad a día 28, en los cuatro estudios.



La comparación de las características de los pacientes incluidos en el estudio, entre los estudios se muestra en la Tabla 1. Las características basales de los pacientes incluidos muestran cambios clínicos poco significativos clínicamente a lo largo de los cuatro

periodos: un discreto aumento significativo de la edad y con una gravedad al ingreso en UCI, estimada mediante la escala SAPS II, significativamente mayor con respecto al 1998.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos, por periodo de estudio.

|   | <b>1998<br/>(N=5.183)</b> | <b>2004<br/>(N=4.968)</b> | <b>2010<br/>(N=8.108)</b> | <b>2016<br/>(N=7.765)</b> | <b>Valor P</b> |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| Area Geográfica - no. (%)                             |                           |                           |                           |                           | <0,001         |
| Africa  | 119 (2)                   | 110 (2)                   | 167 (2)                   | 209 (3)                   | 0,07           |
| Asia  | -                         | 78 (2)                    | 1.214 (15)                | 1.764 (23)                | <0,001         |
| Australia & Nueva Zelanda                             | -                         | -                         | 714 (9)                   | 193 (2)                   | <0,001         |
| Europa  | 2.387 (46)                | 2.133 (43)                | 3.292 (42)                | 3.337 (43)                | <0,001         |
| LatinoAmerica   | 1.222 (24)                | 1.306 (26)                | 1.692 (21)                | 1.913 (25)                | <0,001         |
| EEUU & Canadá   | 1.455 (28)                | 1.341 (27)                | 929 (11)                  | 349 (5)                   | <0,001         |
| Edad- años, media, DE                                 | 59 ± 17                   | 59 ± 17                   | 61 ± 17                   | 62 ± 17                   | <0,001         |
| Sexo, Mujer - no. (%)                                 | 1.985 (39)                | 1.967 (39)                | 3.090 (38)                | 2.983 (38)                | 0,39           |
| Escala SAPS II al ingreso en UCI- puntos, , media, DE | 44 ± 17                   | 43 ± 18                   | 45 ± 18                   | 45 ± 19                   | <0,001         |
| Motivo de inicio de ventilación mecánica - no. (%) †  |                           |                           |                           |                           |                |
| EPOC  | 522 (10)                  | 267 (5)                   | 523 (6)                   | 535 (7)                   | <0,001         |
| Asma  | 79 (1.5)                  | 63 (1)                    | 98 (1)                    | 64 (1)                    | 0,003          |
| Otra enfermedad pulmonar crónica no EPOC              | 60 (1)                    | 85 (2)                    | 142 (2)                   | 158 (2)                   | 0,002          |
| SDRA  | 231 (4.5)                 | 148 (3)                   | 280 (3)                   | 319 (4)                   | <0,001         |
| Fracaso respiratorio postoperatorio                   | 1.080 (21)                | 1.053(21)                 | 1.745 (21)                | 1.584 (20)                | 0,36           |
| Parada cardiaca                                       | 539 (10)                  | 285 (6)                   | 616 (7.5)                 | 552 (7)                   | <0,001         |
| Aspiración  | 129 (2.5)                 | 139 (3)                   | 198 (2)                   | 184 (2)                   | 0,48           |
| Neumonía  | 721 (14)                  | 528 (11)                  | 818 (10)                  | 873 (11)                  | <0,001         |
| Sepsis  | 458 (9)                   | 449 (9)                   | 720 (9)                   | 706 (11)                  | <0,001         |
| Trauma  | 407 (8)                   | 284 (6)                   | 358 (4)                   | 306 (4)                   | <0,001         |
| Parada Cardiaca                                       | 100 (2)                   | 239 (5)                   | 470 (7)                   | 441 (7)                   | <0,001         |

|                        |          |          |            |            |        |
|------------------------|----------|----------|------------|------------|--------|
| Enfermedad neurológica | 864 (17) | 938 (19) | 1.565 (19) | 1.628 (21) | <0,001 |
|------------------------|----------|----------|------------|------------|--------|

# Continuación,...

|   | <b>1998<br/>(N=5.183)</b> | <b>2004<br/>(N=4.968)</b> | <b>2010<br/>(N=8.108)</b> | <b>2016<br/>(N=7.765)</b> | <b>Valor<br/>P</b> |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Otras causas de insuficiencia respiratoria            | 367 (7)                   | 432 (9)                   | 503 (6)                   | 323 (4)                   | <0.001             |
| Enfermedad neuromuscular                              | 94 (2)                    | 58 (1)                    | 72 (1)                    | 92 (1)                    | <0,001             |
| VNI como primer soporte ventilatorio en UCI - no. (%) | 256 (5)                   | 479 (10)                  | 1.166 (14)                | 1.225 (16)                | <0,001             |
| Fracaso, %  | 32%                       | 40%                       | 29%                       | 31%                       | <0,001             |

† Debido al redondeo, los porcentajes pueden no ser 100. En 1998 se permitió más de una causa de insuficiencia respiratoria aguda por paciente.

El motivo de inicio de la ventilación mecánica más frecuente a lo largo del tiempo es la insuficiencia respiratoria postoperatoria, seguida de la patología neurocrítica y la sepsis. La EPOC y el SDRA aparecen con una frecuencia entre el 10% y el 5%, respectivamente. Se ha producido un aumento significativo del empleo de la VNI como primer soporte ventilatorio al ingreso en UCI, pasando del 5% en 1998 al 16% en 2016 ( $p < 0,001$ ). Con respecto al primer estudio en 1998, se observa un aumento progresivo y significativo del uso de sedantes en perfusión continua, sin cambios en el uso de infusiones de relajantes musculares. Por otra parte, se ha encontrado un aumento progresivo y significativo del uso de la estrategia ventilatoria protectora desde 18% en 1998 hasta alcanzar el 56% en 2016 ( $p < 0,001$ ). La realización de traqueostomía ha disminuído ligeramente de forma significativa a lo largo del periodo de los cuatro estudios. Con respecto a las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica, se ha producido un descenso significativo en la incidencia de barotrauma a lo largo del tiempo, pasando de un 3% en 1998 a un 1% en 2016 ( $p < 0,001$ ). Llama la atención la disminución significativa del desarrollo de fracaso renal agudo durante el periodo de ventilación mecánica. El manejo ventilatorio a día 1 puede reflejar la práctica clínica habitual. En este sentido, se observa una disminución significativa del volumen corriente empleado y aumento de la PEEP aplicada. Estos hallazgos, se acompañan de un descenso significativo de la mecánica

pulmonar, fundamentalmente, un descenso progresivo y significativo de la presión meseta y de la presión de conducción desde 1998 hasta 2016 (ver figura 16 y Figura 17).

Tabla 2. Comparación de variables asociadas al manejo ventilatorio y complicaciones durante el periodo de ventilación mecánica.

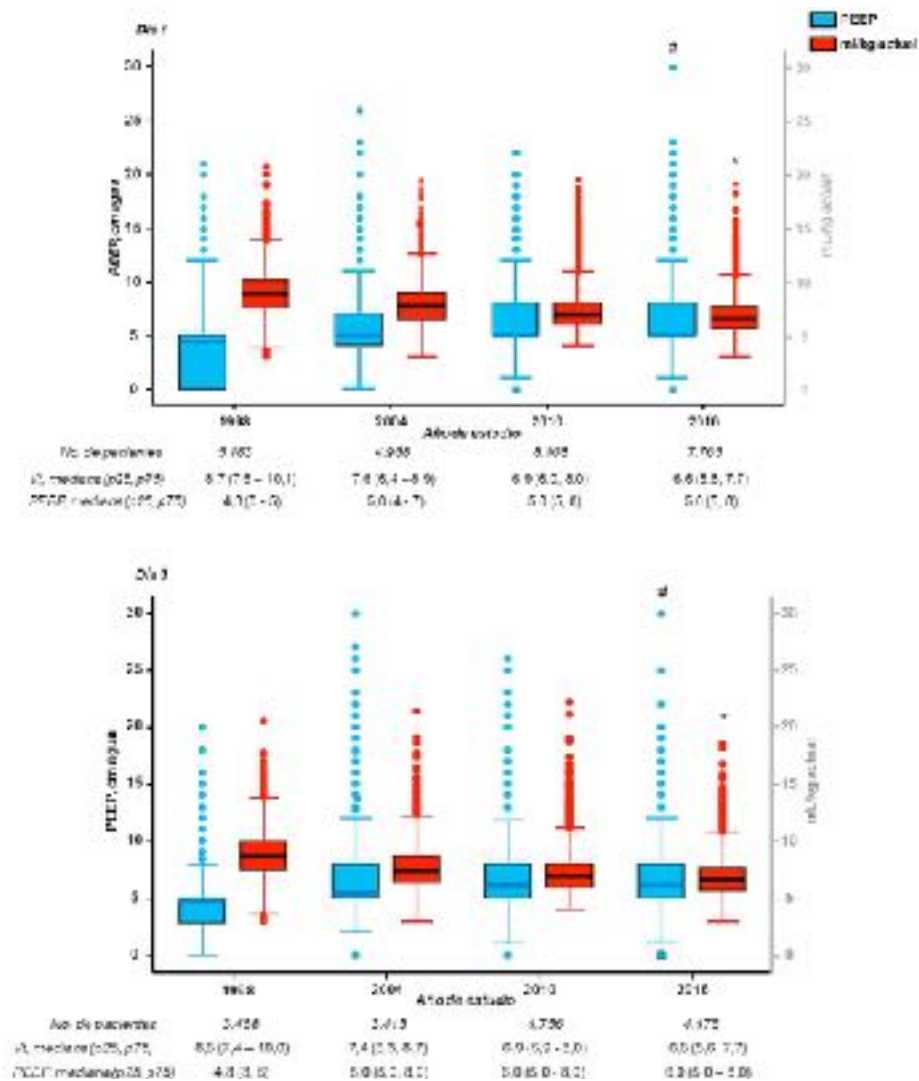
|   | <b>1998<br/>(N=5.183)</b> | <b>2004<br/>(N=4.968)</b> | <b>2010<br/>(N=8.108)</b> | <b>2016<br/>(N=7.765)</b> | <b>P<br/>valor</b> |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>Manejo</b>   |                           |                           |                           |                           |                    |
| Infusión continua de sedación - no. (%)                           | 3.164 (61)                | 3.486 (70)                | 5.723 (71)                | 5.605 (72)                | <0,001             |
| Infusión continua de relajantes neuromusculares- no. (%)          | 686 (13)                  | 524 (10.5)                | 886 (11)                  | 803 (10)                  | <0,001             |
| Estrategia ventilatoria con limitación presión/volumen* - no. (%) | 1.447 (28)                | 2.189 (44)                | 4.272 (53)                | 4.344 (56)                | <0,001             |
| Traqueotomía <sup>†</sup> - no. (%)                               | 546 (11)                  | 664 (14)                  | 984 (12)                  | 857 (11)                  | <0,001             |
| <b>Complicaciones<sup>‡</sup></b>                                 |                           |                           |                           |                           |                    |
| Barotrauma - no. (%)  | 154 (3)                   | 157 (3)                   | 140 (2)                   | 51 (1)                    | <0,001             |
| SDRA - no. (%)  | 218 (4)                   | 279 (6)                   | 495 (6)                   | 508 (6.5)                 | <0,001             |
| Neumonía adquirida en UCI - no. (%)                               | 438 (8)                   | 265 (5)                   | 359 (4)                   | 107 (1)                   | <0,001             |
| Sepsis - no. (%)  | 457 (9)                   | 400 (8)                   | 1.472 (18)                | 1.177 (15)                | <0,001             |
| <b>Fracaso de órganos</b>   |                           |                           |                           |                           |                    |
| Fracaso cardiovascular - no. (%)                                  | 1.145 (22)                | 1.193 (24)                | 3.138 (39)                | 3.510 (45)                | <0,001             |
| Fracaso renal agudo - no. (%)                                     | 971 (19)                  | 948 (19)                  | 1.771 (22)                | 1.510 (19)                | 0,001              |
| Fracaso hepático- no. (%)   | 326 (6)                   | 691 (14)                  | 554 (7)                   | 139 (2)                   | <0,001             |
| Fracaso hematológico - no. (%)                                    | 552 (11)                  | 795 (16)                  | 662 (8)                   | 419 (5)                   | <0,001             |

\* Definido como ventilación, al menos durante dos días consecutivos, con un Vt ≤ 6 ml / kg de peso corporal real o Vt < 8 ml / kg de peso corporal real y Pmes < a 30 cm de agua (ventilación protectora).

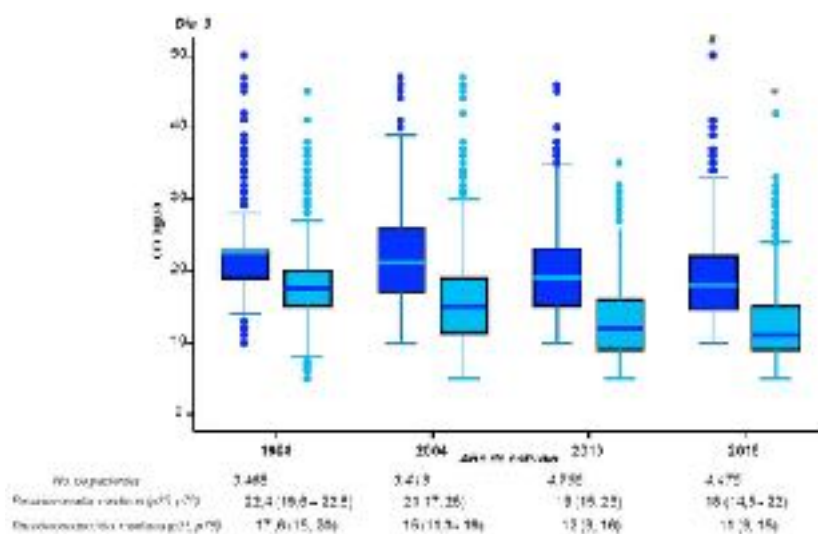
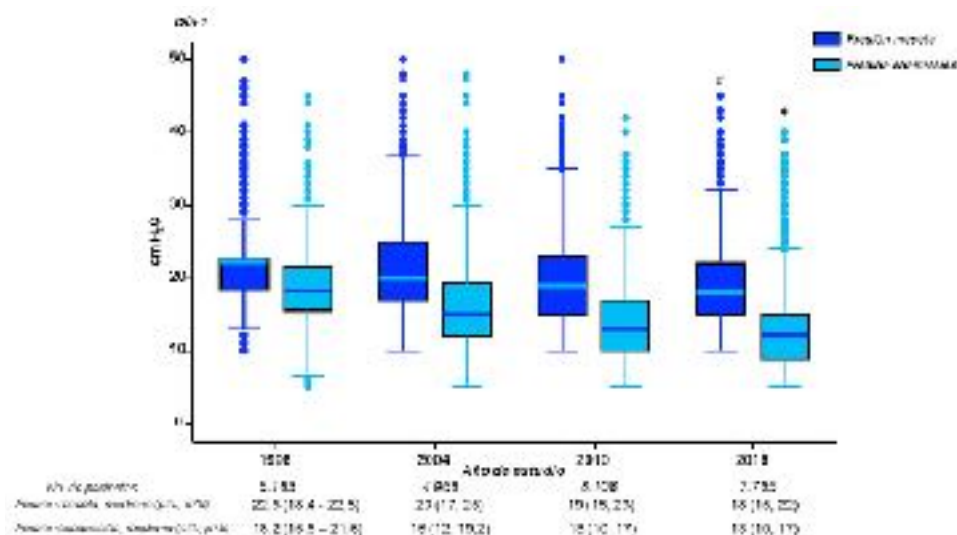
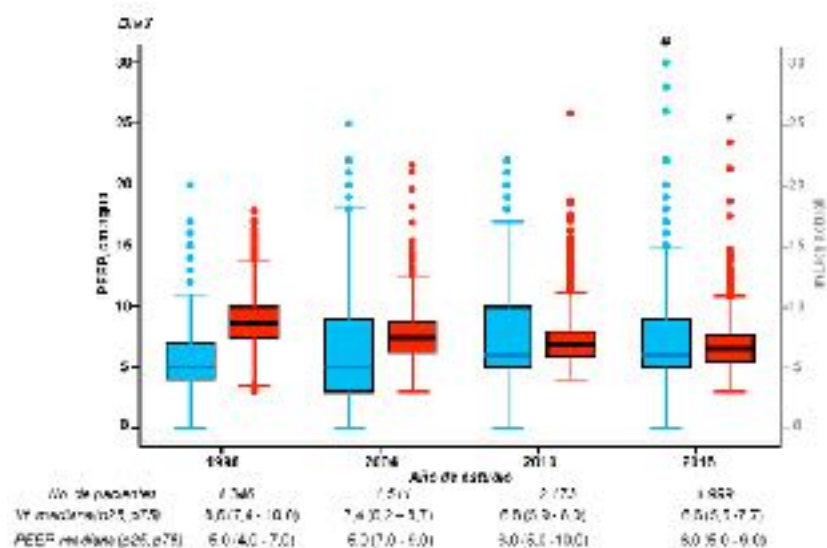
† Pacientes con riesgo de traqueotomía: cohorte general, excepto los pacientes con traqueotomía previa y con VNI.

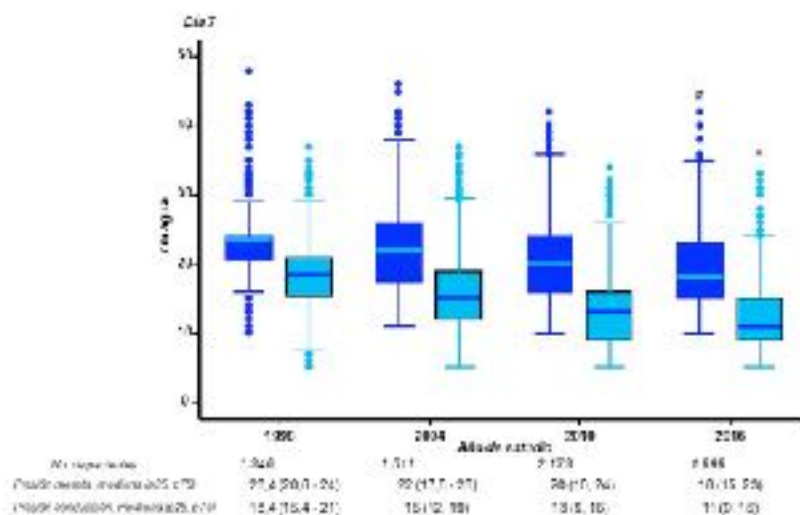
‡ Exceptuando el barotrauma, todos los eventos deben cumplir con los criterios de diagnóstico durante al menos dos días consecutivos.

Figura 17. Gráfico de cajas de los parámetros ventilatorios aplicados a los pacientes a los días 1, 3 y 7 desde el inicio de la ventilación mecánica. (\*,#)  $p < 0,001$  para comparaciones múltiples ANOVA, con periodo 1998 como referencia.









## II. Análisis descriptivo de la mortalidad en los países participantes

Se incluyeron pacientes de 38 países. Hubo quince países (Argentina, Canadá, Chile, Colombia, Ecuador, Francia, Grecia, Italia, México, Perú, Portugal, España, Túnez, Estados Unidos y Uruguay) que participaron incluyendo pacientes en todos los estudios. Estos pacientes implicaron el 63,5% de la cohorte en general (16.537 de 26.024 pacientes).

La mortalidad cruda por países y año de estudio se muestra en la Figura 18.

Figura 18. Diagrama radial con la mortalidad por países y año de estudio

## III. Análisis ajustado de la mortalidad: efecto del tiempo

Con respecto a los desenlaces clínicos, se ha encontrado un descenso significativo de la mortalidad a día 28 a lo largo del tiempo del estudio (desde el 33% en 1998 al 27% en 2016,  $p < 0,001$ ). La mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria muestran un descenso discreto estadísticamente significativo.

El análisis bivariado y la regresión logística multinivel ajustada se muestran en la tabla 3. Se observa una disminución del riesgo ajustado de mortalidad a día 28 a lo largo del periodo de los cuatro estudios (OR 0,82 con intervalo de confianza [IC] 95% 0,72 a 0,93 en 1998, OR 0,63 con IC 95% 0,53 a 0,75 en 2010, OR 0,48 con IC 95% 0,39 a 0,60 en 2016,  $p < 0,001$ ).



Tabla 3. Desenlaces clínicos de los pacientes.

|   | 1998<br>(N=5.183) | 2004<br>(N=4.968) | 2010<br>(N=8.108) | 2016<br>(N=7.765) | P<br>valor |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Duración del soporte ventilatorio <sup>‡</sup> - días   |                   |                   |                   |                   | <0,001     |
| Mediana   | 4                 | 6                 | 5                 | 5                 |            |
| p25, p75  | 2 a 8             | 3 a 11            | 3 a 10            | 3 a 9             |            |
| Duración de la estancia en UCI- días                    |                   |                   |                   |                   | <0,001     |
| Mediana   | 7                 | 8                 | 7                 | 8                 |            |
| p25, p75  | 4 a 14            | 4 a 15            | 4 a 14            | 4 a 14            |            |
| Duración de la estancia en hospital <sup>§</sup> - días |                   |                   |                   |                   | 0,002      |
| Mediana   | 16                | 17                | 17                | 16                |            |
| p25, p75  | 9 a 29            | 9 a 31            | 9 a 31            | 8 a 29            |            |

|                                    |            |            |            |            |        |
|------------------------------------|------------|------------|------------|------------|--------|
| Mortalidad cruda UCI - no. (%)     | 1.590 (31) | 1.533 (31) | 2.255 (28) | 2.238 (29) | <0,001 |
| Mortalidad cruda día 28 - no. (%)  | 1.719 (33) | 1.605 (32) | 2.432 (30) | 2.072 (27) | <0,001 |
| Mortalidad cruda hospital- no. (%) | 1.876 (40) | 1.759 (37) | 2.718 (35) | 2.617 (36) | <0,001 |

‡ Incluyendo la duración de la liberación de la ventilación mecánica en los pacientes extubados.

§ Los pacientes cuya fecha y estado al momento del alta hospitalario no se conocían no se incluyeron en el cálculo (465 pacientes en 1998, 211 pacientes en 2004, 377 pacientes en 2010 y 570 en 2016).

Se observa una disminución del riesgo ajustado de mortalidad a día 28 a lo largo del periodo de los cuatro estudios (tomando el año 1998 como referencia): Odds ratio (OR) 0,82, intervalo de confianza 95% (IC95%) 0,72 a 0,93 en 2004, OR 0,63, IC 95% 0,53 a 0,75 en 2010, OR 0,48, IC 95% 0,39 a 0,60 en 2016 ( $p < 0,001$ ).

Tabla 4. Análisis bivariado y regresión logística multinivel ajustada de los estimadores de mortalidad día 28 después del ingreso en UCI.

|                |  | Análisis Bivariado     | Regresión Logística    |
|----------------|--|------------------------|------------------------|
| Variables      | Mortalidad día 28<br>- no. (%)                     | Odds ratio<br>(IC 95%) | Odds ratio<br>(IC 95%) |
| Año de estudio |  |                        |                        |
| 1998           | 1.719 (33)   | 1                      | 1                      |
| 2004           | 1.605 (32)   | 0,96 (0,88 – 1,04)     | 0,82 (0,72 – 0,93)     |
| 2010           | 2.432 (30)   | 0,86 (0,80 – 0,93)     | 0,63 (0,53 – 0,75)     |
| 2016           | 2.072 (27)   | 0,73 (0,68 – 0,79)     | 0,48 (0,39 – 0,60)     |
| Edad, años     | Superviven vs. No Superviven<br>59 ±18 vs. 64 ± 16 | 1,02 (1,01 – 1,02)     | 1,02 (1,01 – 1,02)     |
| Sexo, mujer    | 400 (22)   | 1,02 (0,96 – 1,07)     |                        |

|   |   | Análisis Bivariado | Regresión Logística |
|---|---|--------------------|---------------------|
| SAPS II - puntos                          | Superviven vs. No Superviven<br>41 ± 16 vs. 53 ± 19 | 1,04 (1,03 – 1,04) | 1,02 (1,02 – 1,03)  |
| Motivo de inicio de ventilación mecánica  |   |                    |                     |
| EPOC                                      | 400 (22)  | 0,62 (0,55 – 0,69) |                     |
| Asma                                      | 33 (11)   | 0,28 (0,19 – 0,40) | 0,44 (0,29 – 0,69)  |
| Otra EPC                                  | 133 (30)  | 0,99 (0,80 – 1,21) | 1,58 (1,17 – 2,14)  |
| SDRA                                      | 421 (43)  | 1,80 (1,58 – 2,05) | 1,72 (1,37 – 2,16)  |
| Insuficiencia respiratoria postoperatoria | 954 (17,5)  | 0,42 (0,39 - 0,45) | 0,59 (0,48 – 0,72)  |

# continuación...

|  |                             | Análisis Bivariado  | Regresión Logística |
|--|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| Variables  | Mortalidad día 28 - no. (%) | Odds ratio (IC 95%) | Odds ratio (IC 95%) |
| Insuficiencia cardiaca                           | 559 (28)                    | 0.90 (0.81 – 0.99)  |                     |
| Aspiración                                       | 195 (30)                    | 0.99 (0.84 – 1.18)  |                     |
| Neumonía   | 1052 (36)                   | 1.35 (1.24 – 1.45)  |                     |
| Sepsis   | 1083 (46)                   | 2,18 (1,99 – 2,37)  | 1,28 (1,04 – 1,57)  |
| Trauma   | 253 (19)                    | 0,52 (0,45 – 0,59)  |                     |
| Parada cardiaca                                  | 648 (52)                    | 2,63 (2,35 – 2,96)  | 2,18 (1,73 – 2,75)  |
| Otras causas de insuficiencia respiratoria aguda | 490 (30)                    | 1,00 (0,89 – 1,11)  |                     |
| Enfermedad neurológica                           | 1755 (35)                   | 1,33 (1,24 – 1,42)  | 1,75 (1,42 – 2,15)  |
| Enfermedad neuro-muscular                        | 51 (16)                     | 0,44 (0,33 – 0,60)  |                     |
| Tipo de Soporte ventilatorio                     |                             |                     |                     |
| VNI exitosa                                      | 303 (14)                    | 1                   | 1                   |
| Fracaso VNI                                      | 415 (42)                    | 4.34 (3,65 – 5,18)  | 3,49 (2,86 - 4,25)  |

|  |            | Análisis Bivariado | Regresión Logística |
|--|------------|--------------------|---------------------|
| Ventilación invasiva                                       | 7.110 (31) | 2,72 (2,40 – 3,08) | 2,08 (1,78 – 2,42)  |
| Infusión continua de sedantes                              | 5.494 (31) | 1,09 (1,03 – 1,15) | 0,84 (0,78 – 0,90)  |
| Infusión continua de relajantes neuromusculares            | 1.169 (40) | 1,67 (1,54 – 1,80) | 1,40 (1,27 – 1,55)  |
| Estrategia ventilatoria con limitación de presión/ volumen | 3.834 (31) | 1,11 (1,05 – 1,17) | 0,86 (0,80 – 0,91)  |
| Traqueotomía   | 494 (16)   | 0,41 (0,37 – 0,45) | 0,28 (0,25 – 0,32)  |
| Barotrauma   | 185 (37)   | 1,36 (1,14 – 1,64) |                     |
| SDRA durante la ventilación                                | 735 (49)   | 2,36 (2,12 – 2,62) | 1,68 (1,48 – 1,91)  |
| Neumonía adquirida en UCI                                  | 463 (40)   | 1,56 (1,38 – 1,76) |                     |

# continuación...

|                               |                                | Análisis Bivariado     | Regresión Logística    |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|
| Variables                     | Mortalidad día 28<br>- no. (%) | Odds ratio<br>(IC 95%) | Odds ratio<br>(IC 95%) |
| Sepsis durante la ventilación | 1.435 (41)                     | 1,75 (1,62 – 1,88)     | 1,11 (1,05 – 1,28)     |
| Fracaso cardiovascular        | 3.847 (43)                     | 2,45 (2,32 – 2,59)     | 1,80 (1,67 – 1,93)     |
| Fracaso renal agudo           | 2.620 (50)                     | 3,04 (2,86 – 3,24)     | 1,77 (1,64 – 1,91)     |
| Fracaso hepático              | 860 (50)                       | 2,52 (2,28 – 2,78)     | 1,36 (1,20 – 1,53)     |
| Fracaso hematológico          | 1.210 (50)                     | 2,55 (2,34 – 2,77)     | 1,55 (1,39 – 1,72)     |

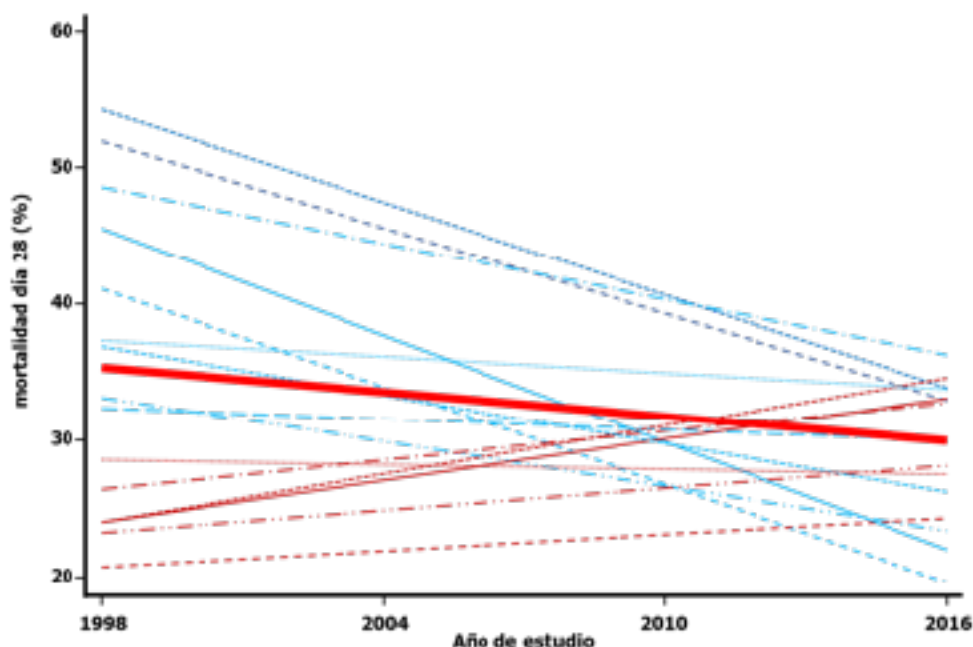
#### IV. Análisis ajustado de la mortalidad: efecto geográfico

Los resultados del análisis de efectos mixtos mostraron un efecto independiente asociado al país estimado por Odds Ratio medio (MOR): 2,02 en 1998, 1,76 en 2004, 1,55 en 2010 y 1,39 en 2016 ( Figura 2). En promedio, los países que tuvieron en el primer período una

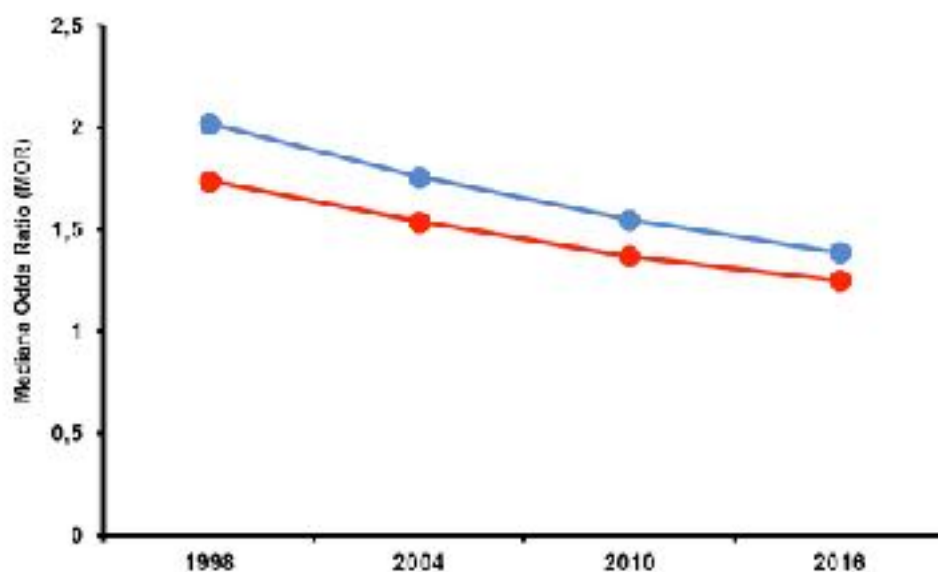
mortalidad más distante de la media cambiaron más en la dirección opuesta, lo que resultó en una disminución de la variabilidad (Tabla S6) como se muestra en la figura 3. El análisis de sensibilidad realizado con los quince países que participaron en todos los períodos mostró resultados similares en el modelo ajustado (MOR): 1,74 en 1998, 1,54 en 2004, 1,37 en 2010 y 1,25 en 2016. La disminución de la variabilidad geográfica a lo largo del tiempo se explica, en parte, porque los países que tuvieron en el primer período una mortalidad más distante de la media cambiaron más en la dirección opuesta mientras que los países con menor mortalidad no cambian o cambian hacia una mayor mortalidad.

Figura 19. Gráfico de regresión. A); Líneas de regresión de la evolución de la mortalidad de 28 días por países (líneas finas rojas y azules) y global (línea roja gruesa). Para simplificar el gráfico solo se muestran los quince países que participaron en los cuatro estudios. La mortalidad global de 28 días ha disminuido a lo largo del tiempo (línea roja gruesa). Hubo una variabilidad clínica en la mortalidad de 28 días entre países. Esta variabilidad también ha disminuido (la dispersión entre países es menor en el último año que en el primer año). La tasa de cambio en la mortalidad en cada país está inversamente relacionada con la dispersión inicial: los países más alejados del promedio cambian más rápido en la dirección opuesta: aquellos con mayor mortalidad tienden a reducirlo más rápidamente cuanto antes está inicialmente distante (líneas azules delgadas) y la mortalidad inicial más baja tiende a elevarla lentamente (líneas delgadas rojas). B); Variabilidad geográfica ajustada estimada por la Mediana Odds Ratio (MOR) en cada estudio anual en los países participantes (azul) y en los quince países que participaron en todos los estudios (en rojo). Mediana Odds Ratio se define como el valor mediano del odds ratio entre dos pacientes de diferentes países (uno del riesgo de mortalidad más alto y uno del riesgo de mortalidad más bajo) y valores iguales en las variables de la parte fija, al elegir aleatoriamente dos países. El MOR se puede conceptualizar como el mayor riesgo de mortalidad que tendría un paciente si se trasladara a un país con otra mortalidad.

**A)**



**B)**



## Análisis de España

Para estimar los objetivos principales y secundarios en España se ha realizado un análisis sólo los pacientes incluidos en las UCIs de España a lo largo de los cuatro estudios y divididos a su vez por las sociedades científicas autonómicas pertenecientes y reconocidas en la SEMICYUC (andaluza, aragonesa, asturiana, balear, canaria, castellano-leonesa, castellano-manchega, catalana, extremeña, gallega, madrileña, murciana, norte y valenciana).

### I. Análisis descriptivo de los pacientes incluidos

En total, se han incluido 4.293 pacientes durante los cuatro periodos de estudio. La Sociedad Catalana y Madrileña suponen las Sociedades Científicas que más pacientes han incluido en todos los periodos del estudio (tabla 5).

Tabla 5. Participantes de las Sociedades Regionales científicas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).



| <b>Sociedades Autónomas SEMICYUC</b> | <b>1998<br/>(N=1.103)</b> | <b>2004<br/>(N=503)</b> | <b>2010<br/>(N=1.559)</b> | <b>2016<br/>(N=1.128)</b> | <b>valor p</b> |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| Andalucía, n (%)                     | 94 (8,5)                  | 20 (3,9)                | 230 (14,75)               | 71 (6,3)                  | 0,000          |
| Aragonesa, n (%)                     | 9 (0,8)                   | 8 (1,6)                 | 34 (2,2)                  | 20 (1,8)                  | 0,063          |
| Asturiana, n (%)                     | 40 (3,6)                  | 47 (9,3)                | 48 (3,1)                  | 65 (5,8)                  | 0,000          |
| Balear, n (%)                        | 33 (2,9)                  | 28 (5,6)                | 61 (3,9)                  | 41 (3,6)                  | 0,117          |
| Canaria, n (%)                       | 74 (6,7)                  | - -                     | 52 (3,3)                  | 55 (4,9)                  | 0,000          |
| Castilla la Mancha, n (%)            | 26 (2,3)                  | 39 (7,7)                | 45 (2,9)                  | 72 (6,4)                  | 0,000          |
| Castilla León, n (%)                 | 59 (5,3)                  | 11 (2,2)                | 99 (6,3)                  | 81 (7,2)                  | 0,001          |
| Catalana, n (%)                      | 239 (21,6)                | 76 (15,1)               | 255 (16,4)                | 201 (17,8)                | 0,013          |
| Extremeña, n (%)                     | - -                       | - -                     | 12 (0,7)                  | 12 (1,1)                  | 0,428          |
| Gallega, n (%)                       | 88 (7,9)                  | 15 (2,9)                | 75 (4,8)                  | 32 (2,8)                  | 0,000          |
| Madrialeña, n (%)                    | 213 (19,3)                | 144 (28,6)              | 302 (19,4)                | 283 (25,1)                | 0,000          |
| Murciana, n (%)                      | 62 (5,6)                  | 44 (8,75)               | 95 (6,1)                  | 19 (1,7)                  | 0,000          |
| Norte, n (%)                         | 102 (9,25)                | 19 (3,7)                | 106 (6,8)                 | 98 (8,7)                  | 0,001          |
| Valenciana, n (%)                    | 64 (5,8)                  | 52 (10,3)               | 145 (9,3)                 | 78 (6,9)                  | 0,003          |

Con respecto a las características basales, se observa un aumento significativo y progresivo de la edad, con una proporción significativamente mayor de pacientes mayores de 75 años. Además, se reporta un leve aumento significativo de la gravedad al ingreso en UCI de los pacientes incluidos, partiendo de un SAPSII de 44 puntos (desviación estándar, [DE] 17 puntos) en 1998 a un SAPSII de 47 puntos con DE 18 puntos,  $p < 0,001$ .

Interesantemente se ha producido un aumento significativo del empleo de la VNI como primer soporte ventilatorio, llegando hasta el 17% en 2016 (siendo en 1998, del 4%,  $p < 0,001$ ), sin diferencias significativas en el porcentaje de fracaso de VNI, acompañado de un descenso significativo de la proporción de enfermos críticos con ventilación mecánica invasiva a su ingreso en UCI (tabla 6).

Tabla 6. Características basales demográficas de los pacientes incluidos. Datos son expresados con media y desviación estándar (DE) y número y porcentaje. P valor con test ANOVA de comparaciones múltiples. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; OMS, organización mundial de la salud, SAPSII.

|                        | <b>1998<br/>(N=1.103)</b> | <b>2004<br/>(N=503)</b> | <b>2010<br/>(N=1.559)</b> | <b>2016<br/>(N=1.128)</b> | <b>valor p</b> |
|------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| Edad, años, media (DE) | 60,5 (16,4)               | 60,2 (16,9)             | 62,6 (16,2)               | 63,3 (35,9)               | 0,000          |

| Grupos etarios, años, n (%)          |              |             |              |             |       |
|--------------------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------|
| <40                                  | 159 (14,4)   | 89 (17,7)   | 183 (11,7)   | 116 (10,3)  | 0,001 |
| 40-65                                | 411 (37,3)   | 171 (34,0)  | 582 (37,3)   | 415 (36,8)  | 0,817 |
| 65-75                                | 353 (32,0)   | 153 (30,4)  | 398 (25,5)   | 301 (26,7)  | 0,032 |
| >75                                  | 180 (16,3)   | 90 (17,9)   | 396 (25,4)   | 296 (26,2)  | 0     |
| Sexo, Mujer, n (%)                   | 366 (33,5)   | 173 (34,4)  | 538 (34,5)   | 395 (35)    | 0,902 |
| IMC, puntos, media (DE)              | - - -        | 26,9 (5,7)  | 27,5 (5,9)   | 27,3 (5,9)  | 0,027 |
| IMC según OMS, n (%)                 |              |             |              |             |       |
| Infrapeso                            | - - -        | 9 (1,8)     | 37 (2,4)     | 28 (2,5)    | 0,689 |
| Normal                               | - - -        | 189 (37,6)  | 486 (31,2)   | 378 (33,5)  | 0,166 |
| Sobrepeso                            | - - -        | 216 (42,9)  | 661 (42,5)   | 460 (40,8)  | 0,82  |
| Obesidad grado I                     | - - -        | 57 (11,3)   | 263 (16,9)   | 172 (15,2)  | 0,035 |
| Obesidad grado II                    | - - -        | 17 (3,4)    | 59 (3,8)     | 49 (4,3)    | 0,629 |
| Obesidad mórbida                     | - - -        | 15 (2,9)    | 53 (3,4)     | 41 (3,6)    | 0,809 |
| SAPSII, puntos, media (DE)           | 44,1 (17,0)  | 42,9 (16,7) | 46,3 (17,9)  | 47,1 (18,4) | 0,000 |
| Soporte ventilatorio a día 1         |              |             |              |             |       |
| Ventilación no invasiva, n (%)       | 44 (4,0)     | 91 (18,1)   | 322 (20,6)   | 196 (17,4)  | 0,000 |
| Fracaso, n (%)                       | 14 (31,8)    | 37 (40,6)   | 86 (26,7)    | 60 (30,6)   | 0,084 |
| Ventilación mecánica invasiva, n (%) | 1.059 (96,0) | 412 (81,9)  | 1.237 (79,3) | 932 (82,6)  | 0,001 |

El motivo de inicio de la ventilación mecánica más frecuente entre los pacientes ingresados en las UCIs de España durante los periodos de estudio fue la enfermedad neurológica, la insuficiencia respiratoria aguda postoperatoria y el con edema agudo de pulmón (tabla 7).

Tabla 7. Motivos de inicio de la ventilación mecánica. Abreviaturas: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo. P valor con test ANOVA de comparaciones múltiples.

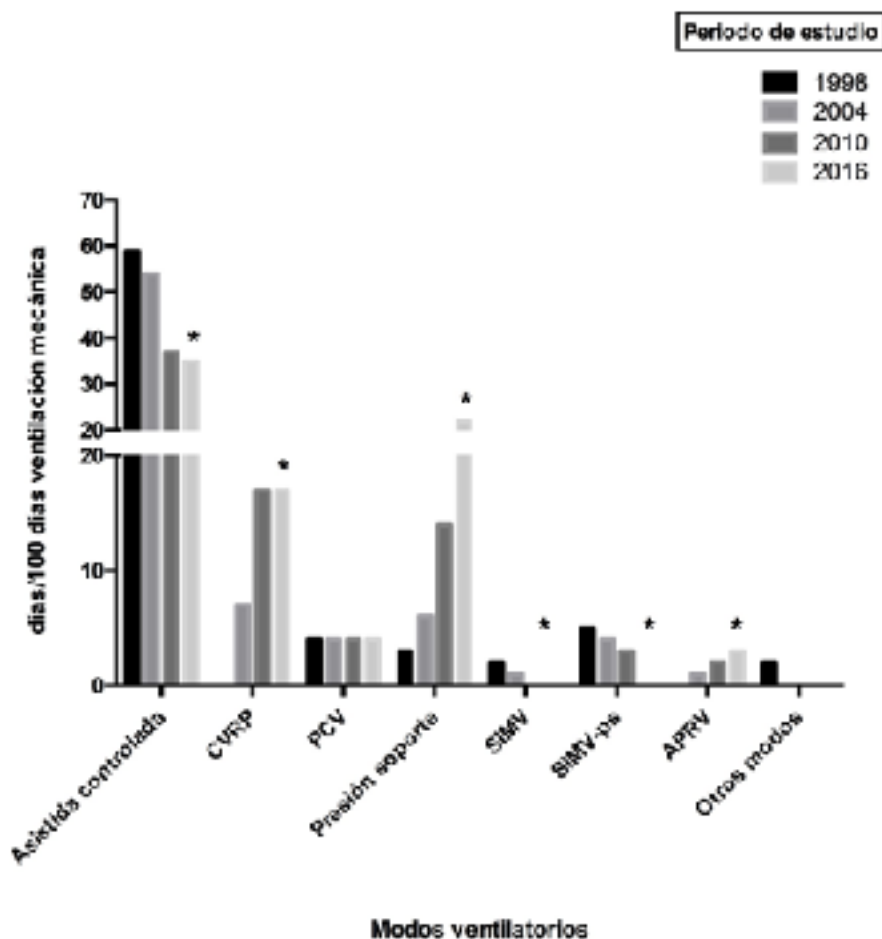
|      | <b>1998<br/>(N=1.103)</b> | <b>2004<br/>(N=503)</b> | <b>2010<br/>(N=1.559)</b> | <b>2016<br/>(N=1.128)</b> | <b>valor<br/>p</b> |
|------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| EPOC | 136 (12,3)                | 44 (8,7)                | 104 (4,7)                 | 56 (5,0)                  | 0,000              |

|  |            |            |            |            |       |
|--|------------|------------|------------|------------|-------|
| Enfermedad pulmonar crónica no EPOC        | 16 (1,4)   | 12 (2,4)   | 20 (1,3)   | 23 (2,0)   | 0,232 |
| Asma , n (%)                               | 10 (0,9)   | 3 (0,6)    | 13 (0,8)   | 12 (1,1)   | 0,816 |
| SDRA, n (%)                                | 42 (3,8)   | 11 (2,2)   | 45 (2,9)   | 28 (2,5)   | 0,190 |
| Edema agudo pulmón, n (%)                  | 109 (9,9)  | 53 (10,5)  | 183 (11,7) | 104 (9,2)  | 0,174 |
| Neumonía, n (%)                            | 125 (11,3) | 61 (12,1)  | 142 (9,1)  | 109 (9,7)  | 0,113 |
| Otras causas IRA, n(%)                     | 42 (3,8)   | 32 (6,3)   | 83 (5,3)   | 56 (4,9)   | 0,000 |
| Fracaso respiratorio Postoperatorio, n (%) | 207 (18,8) | 50 (9,9)   | 230 (14,8) | 210 (18,6) | 0,000 |
| Sepsis, n (%)                              | 71(6,4)    | 50 (9,9)   | 141 (9,0)  | 86 (9,2)   | 0,035 |
| Trauma, n (%)                              | 108 (9,8)  | 23 (4,6)   | 59 (3,8)   | 39 (3,5)   | 0,000 |
| Parada cardiaca, n (%)                     | 33 (3,1)   | 19 (3,8)   | 94 (7,6)   | 69 (7,4)   | 0,000 |
| Neurológico, n (%)                         | 221 (20,0) | 128 (25,4) | 400 (25,7) | 303 (26,9) | 0,001 |
| Enfermedad neuromuscular, n (%)            | 11 (1,0)   | 6 (1,2)    | 12 (0,8)   | 12 (1,3)   | 0,615 |

En el uso de los modos ventilatorios empleados a lo largo del tiempo se observa una disminución significativa del modo controlado por volumen asistido controlado, no se aprecian cambios en la utilización del modo controlado por presión; sin embargo, existe un aumento significativo en el uso de la modalidad CVRP y presión de soporte a lo largo del periodo de estudio. Finalmente, los modos ventilatorios SIMV y SIMV-ps han experimentado una disminución hasta casi desaparecer de la práctica clínica en España (menos de 1 día de SIMV/100 días de ventilación mecánica en 2016,  $p<0,001$ ) (Figura).

Figura 20. Histograma que muestra la evolución de la utilización de los modos ventilatorios empleados en España a lo largo de los cuatro periodos de estudio. (\*)  $p<0,001$  para ANOVA de comparaciones múltiples (periodo 1998 como control). Abreviaturas: CVRP, control volumen controlado por presión; PCV, ventilación de presión control; SIMV, sincronized intermiten mechanical ventilation (ventilación mecánica sincronizada intermitente); SIMV-ps, sincronized intermittent mechanical ventilation con presión de soporte; APRV, Airway Pressure Release Ventilation (Ventilación con liberación de presión).

L a  
d e l  
corriente y



aplicación  
volumen  
la PEEP ha

experimentado cambios a lo largo de los cuatro años de estudio, observándose una disminución significativa del Vt en el día 1 de inicio de la ventilación mecánica, de forma progresiva (Vt en 1998 de mediana 8,8 mL/kg actual a 6,5 mL/kg actual,  $p < 0,001$ ).

La PEEP aplicada durante el día 1 de la ventilación mecánica ha aumentado significativamente (valores de 5 cm agua en 2016, comparado con valores de PEEP de 3 cm agua en 1998,  $p < 0,001$ ). Estos cambios se reflejan en los cambios de variables asociadas (Pplat y Pcond), observándose una discreta disminución significativa de los parámetros de mecánica pulmonar, tanto de la Pplat como de la Pcond a lo largo de los periodos de estudio (Figura).

Figura 21. Gráfico de cajas de los parámetros ventilatorios aplicados a los pacientes.

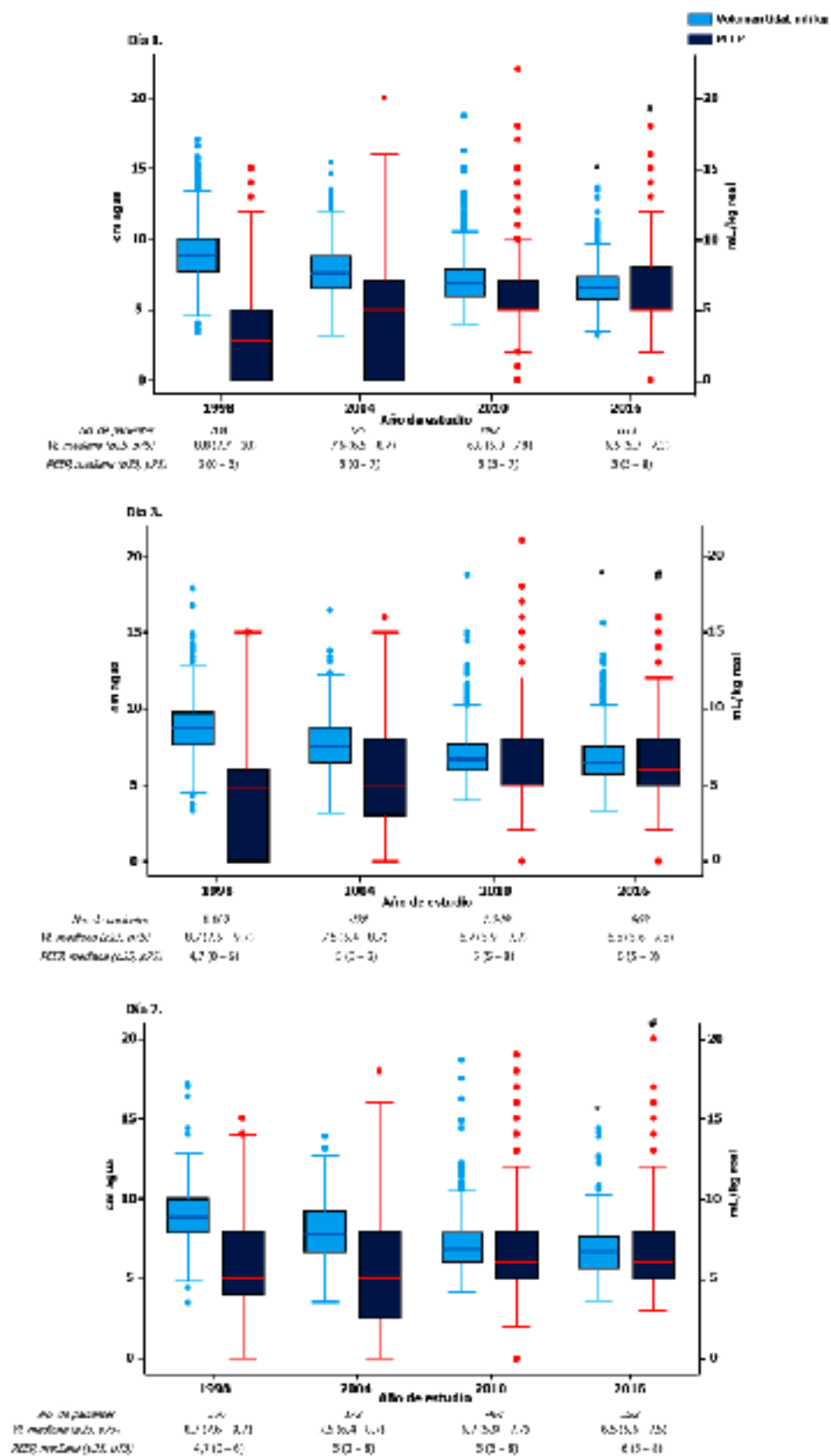
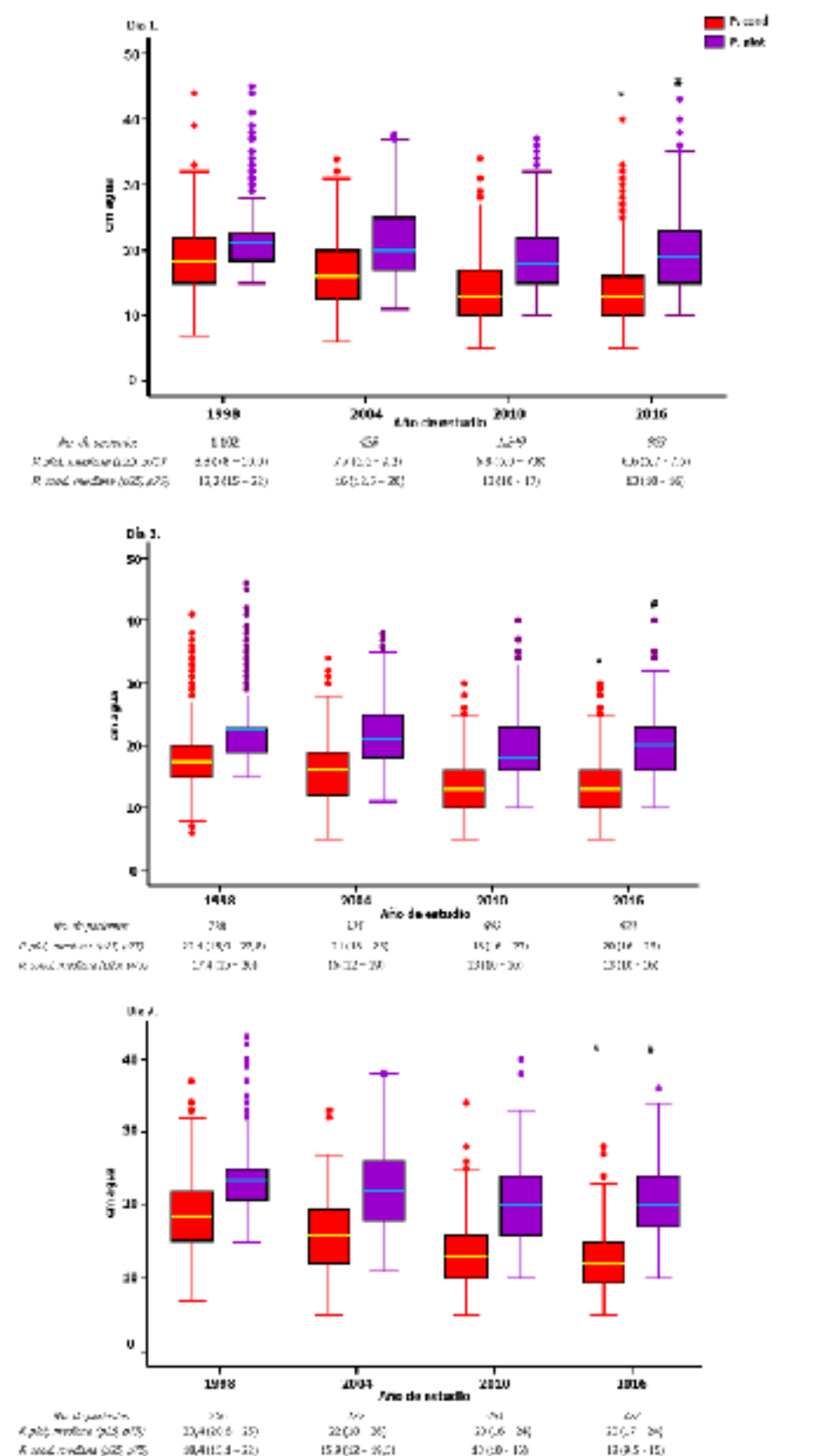


Figura 22. Gráfico de cajas de los parámetros de mecánica pulmonar de los pacientes.



Dentro del manejo clínico de los pacientes destaca que la estrategia ventilatoria protectora ha aumentado a lo largo de los periodos de estudio, desde un 41,9% en 1998 a un 76,9% en 2016 ( $p < 0,001$ ), tanto en la población general, como en aquellos pacientes

diagnosticados de SDRA. Si atendemos a las complicaciones durante la ventilación, se observa una disminución significativa de la incidencia de barotrauma y neumonía durante la ventilación mecánica (desde el 4,6% en 1998 al 1,% en 2016 y del 11,6% en 1998 al 4,8% en 2016, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Finalmente, con respecto a las estrategias postextubación, cabe destacar que la VNI no ha experimentado cambios significativos a lo largo del tiempo, utilizándose aproximadamente en el 12% de los pacientes extubados de forma programada, tanto en 2010 como en el 2016. Sin embargo, cabe destacar la implantación de la oxigenoterapia de alto flujo (sólo disponible en 2016) que se utiliza hasta el 7,9% de los pacientes extubados (tabla 8).

Tabla 8: Manejo clínico y evolución de los pacientes durante la ventilación mecánica.

|  | <b>1998<br/>(N=1.103)</b> | <b>2004<br/>(N=503)</b> | <b>2010<br/>(N=1.559)</b> | <b>2016<br/>(N=1.128)</b> | <b>valor<br/>p</b> |
|--|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Uso de estrategia ventilatoria protectora, n (%) | 462 (41,9)                | 277 (55,1)              | 1.081 (69,3)              | 868 (76,9)                | 0,000              |
| En pacientes SDRA                                | 37 (48,0)                 | 61 (63,5)               | 125 (81,7)                | 79 (90,1)                 | 0,000              |
| Uso de posición decubito prono, n (%)            | 20 (1,8)                  | 6 (1,3)                 | 26 (2,0)                  | 29 (2,9)                  | 0,179              |
| En pacientes SDRA                                | 10/66 (15,1)              | 3/58 (5,2)              | 14/103 (13,6)             | 12/51 (23,5)              | 0,053              |
| Desarrollo de fracaso orgánico, n (%)            |                           |                         |                           |                           |                    |
| Fracaso hematológico                             | 140 (12,7)                | 98 (19,5)               | 124 (8,0)                 | 49 (4,3)                  | 0,000              |
| Fracaso hepático                                 | 62 (5,6)                  | 67 (13,3)               | 122 (7,8)                 | 16 (1,4)                  | 0,000              |
| Fracaso renal                                    | 225 (20,4)                | 104 (20,7)              | 339 (21,7)                | 173 (15,3)                | 0,000              |
| Fracaso cardiovascular                           | 356 (32,3)                | 180 (35,8)              | 680 (43,6)                | 556 (49,3)                | 0,000              |
| Complicaciones, n (%)                            |                           |                         |                           |                           |                    |
| Barotrauma                                       | 51 (4,6)                  | 12 (2,4)                | 33 (2,1)                  | 11 (1,0)                  | 0,000              |
| Sepsis   | 199 (18,0)                | 84 (16,7)               | 321 (20,6)                | 233 (22,3)                | 0,018              |
| Neumonía asociada a ventilación                  | 128 (11,6)                | 26 (5,2)                | 64 (4,1)                  | 49 (4,8)                  | 0,000              |
| SDRA   | 77 (7,0)                  | 96 (19,0)               | 153 (10,2)                | 87 (7,9)                  | 0,000              |
| Estrategias postextubación (#)                   |                           |                         |                           |                           |                    |

|                                |    |    |           |           |      |
|--------------------------------|----|----|-----------|-----------|------|
| Uso de ventilación no invasiva | -- | -- | 86 (12,7) | 74 (11,8) | 0,66 |
| Prevencción, n (%)             | -- | -- | 40 (46,5) | 37 (50)   | 0,66 |
| Tratamiento, n (%)             | -- | -- | 46 (53,5) | 37 (50)   | 0,66 |
| Alto flujo                     | -- | -- | --        | 49 (7,9)  | --   |
| Prevencción, n (%)             | -- | -- | --        | 33 (67,4) | --   |
| Tratamiento, n (%)             | -- | -- | --        | 16 (32,6) | --   |

(#) estrategias ventilatorias aplicadas postextubación programada para evitar/tratar insuficiencia respiratoria postextubación.

Con respecto a la desconexión de la ventilación mecánica, se evidencia un aumento significativo de la extubación programada a lo largo de los estudios (del 56% en 1998 al 57% en 2016,  $p < 0,000$ ), sin variaciones en la incidencia de reintubación, ni de la realización de la traqueostomía. La duración de la ventilación mecánica ha disminuido ligeramente de forma significativa desde 1998 al periodo 2016, siendo más prolongada en aquellos pacientes que fallecen en UCI, comparado con aquellos que sobreviven. La duración de la estancia en UCI y en el hospital han disminuido significativamente (tabla 9).

Tabla 9. Desenlaces clínicos durante la ventilación mecánica.

|  | <b>1998<br/>(N=1.103)</b> | <b>2004<br/>(N=503)</b> | <b>2010<br/>(N=1.559)</b> | <b>2016<br/>(N=1.128)</b> | <b>valor<br/>p</b> |
|--|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Extubación, n (%)  | 621 (56,3)                | 244 (48,5)              | 821(52,6)                 | 645 (57,0)                | <0,001             |
| Programada   | 600 (56,3)                | 234 (48,5)              | 693 (52,6)                | 616 (57,0)                | 0,004              |
| Accidental   | 21 (3,3)                  | 10 (4,1)                | 128 (15,5)                | 29 (4,5)                  | <0,001             |
| Reintubación, n (%)                                      | 97/621 (15,6)             | 28/244 (11,5)           | 130/821 (15,8)            | 88/645 (13,7)             | 0,256              |
| Traqueostomía, n (%)                                     | 163 (15,4)                | 63 (1410)               | 219 (17,0)                | 144 (18,7)                | 0,136              |
| Percutánea, n (%)  |                           | 61                      | 156 (71,2)                | 110 (76,4)                | 0,392              |
| Quirúrgica, n (%)  |                           | 25 (39,7)               | 63 (28,8)                 | 34 (23,6)                 | 0,157              |
| Duración de ventilación mecánica, días, mediana p25, p75 | 4 (2 - 8)                 | 6 (3 - 11)              | 5 (3 - 9)                 | 5 (2 - 9)                 | <0,001             |
| Sobreviven, días, mediana p25, p75                       | 4 (2 - 8)                 | 6 (3 - 11)              | 5 (3 - 9)                 | 4 (2 - 9)                 |                    |
| Fallecen en UCI, días, mediana p25, p75                  | 5 (3 - 9)                 | 6 (3 - 11)              | 5 (3 -11)                 | 5 (2- 10)                 |                    |



|   |              |              |              |             |        |
|---|--------------|--------------|--------------|-------------|--------|
| Duración de liberación de la ventilación mecánica, días, mediana p25, p75 | 1 (1 - 3)    | 1 (1 - 2)    | 1 (1 - 2)    | 1 (1 - 2)   | <0,001 |
| Duración de estancia en UCI, días, mediana p25, p75                       | 9 (5 - 16)   | 9 (5 - 17)   | 8 (4 - 16)   | 8 (4 - 15)  | 0,086  |
| Sobreviven, días, mediana p25, p75  | 10 (5 - 17)  | 8 (5 - 16)   | 8 (5 - 16)   | 9 (5 - 16)  |        |
| Fallecen en UCI, días, mediana p25, p75                                   | 7 (4 - 14)   | 7 (3 - 15)   | 6,5 (3 - 14) | 6 (3 - 13)  |        |
| Duración de estancia en hospital, días, mediana p25, p75                  | 21 (12 - 36) | 20 (11 - 38) | 20 (11 - 36) | 19 (9 - 34) | 0,105  |
| Mortalidad UCI  | 362 (32,8)   | 170 (33,8)   | 420 (26,9)   | 306 (27,1)  | <0,001 |
| Mortalidad día 28   | 392 (35,5)   | 180 (35,8)   | 447 (28,7)   | 294 (26,1)  | <0,001 |
| Mortalidad hospitalaria   | 443 (42,3)   | 199 (40,0)   | 530 (34,8)   | 386 (35,3)  | <0,001 |
| Decisión adecuación medidas   | -            | -            | 242 (15,5)   | 213 (19,0)  | 0,017  |

## II. Análisis crudo y multinivel de la mortalidad: efecto del tiempo

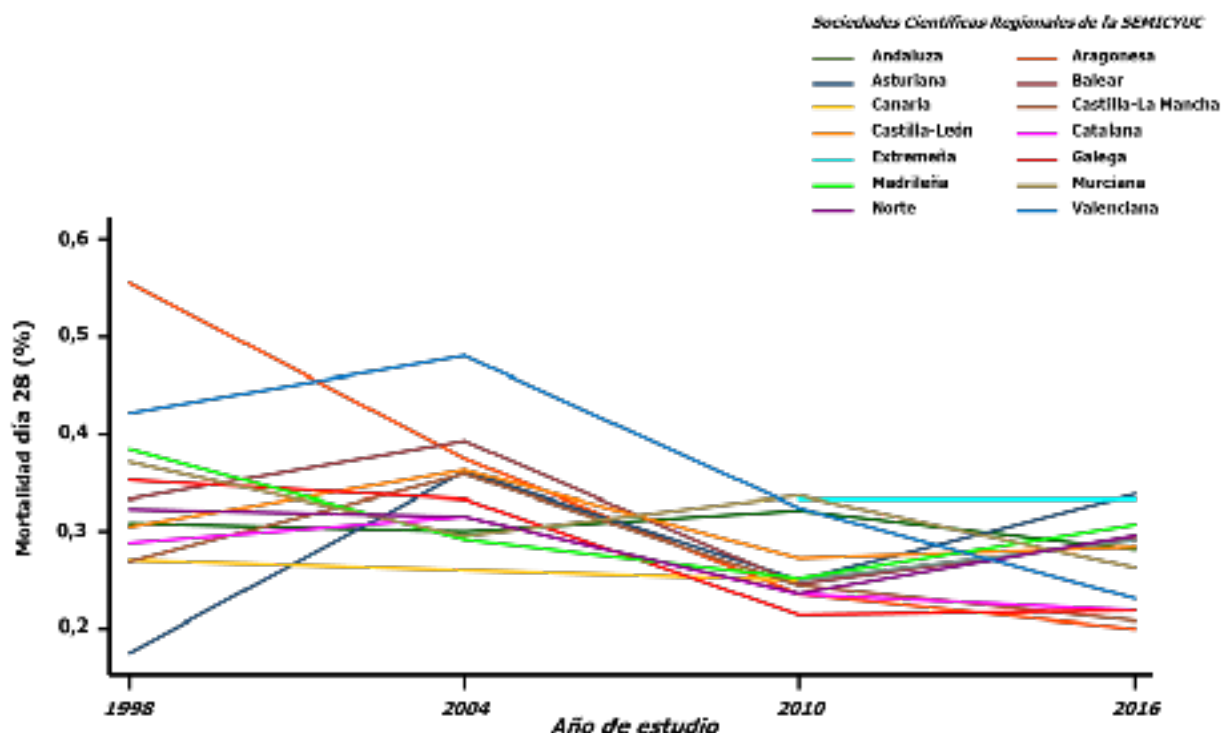
La mortalidad de los pacientes críticos ingresados en las UCIs de España con necesidad de ventilación mecánica más de 12 horas ha mejorado significativamente a lo largo de los periodos de estudio, de forma consistente, tanto en la mortalidad en UCI como a día 28, ajustada por: edad, sexo, gravedad (SAPSII), motivo de inicio de ventilación mecánica, complicaciones durante la ventilación mecánica (barotrauma, SDRA asociado a la ventilación mecánica, sepsis durante la ventilación mecánica), desarrollo de fracaso multiorgánico durante la ventilación mecánica (cardiovascular, renal, hematológico y hepático), aplicación de estrategia de ventilación protectora, uso de la VNI, presión de conducción, uso de sedantes y relajantes neuromusculares en perfusión continua (ver tabla 11).

Tabla 11. Riesgo de mortalidad ajustada en UCI y a los 28 días en España.

|             | Mortalidad UCI |             | p valor | Mortalidad día 28 |             | p valor |
|-------------|----------------|-------------|---------|-------------------|-------------|---------|
|             | Odds Ratio     | IC 95%      |         | Odds Ratio        | IC 95%      |         |
| <b>1998</b> | referencia     | - -         | - -     | referencia        | - -         | - -     |
| <b>2004</b> | 0,59           | 0,41 a 0,85 | 0.005   | 0,59              | 0,41 a 0,84 | 0.004   |
| <b>2010</b> | 0,44           | 0,31 a 0,63 | 0.000   | 0,44              | 0,31 a 0,63 | 0.000   |
| <b>2016</b> | 0,63           | 0,43 a 0,95 | 0.029   | 0,55              | 0,36 a 0,86 | 0.008   |

Aplicando los modelos de regresión logística multinivel no se ha evidenciado variabilidad significativa de la mortalidad en UCI ni a día 28 entre las Sociedades Científicas Regionales de la SEMICYUC a lo largo del tiempo (MOR 1,53;  $p = 0,187$ ; MOR 1,62;  $p = 0,09$ , respectivamente) (figura 23).

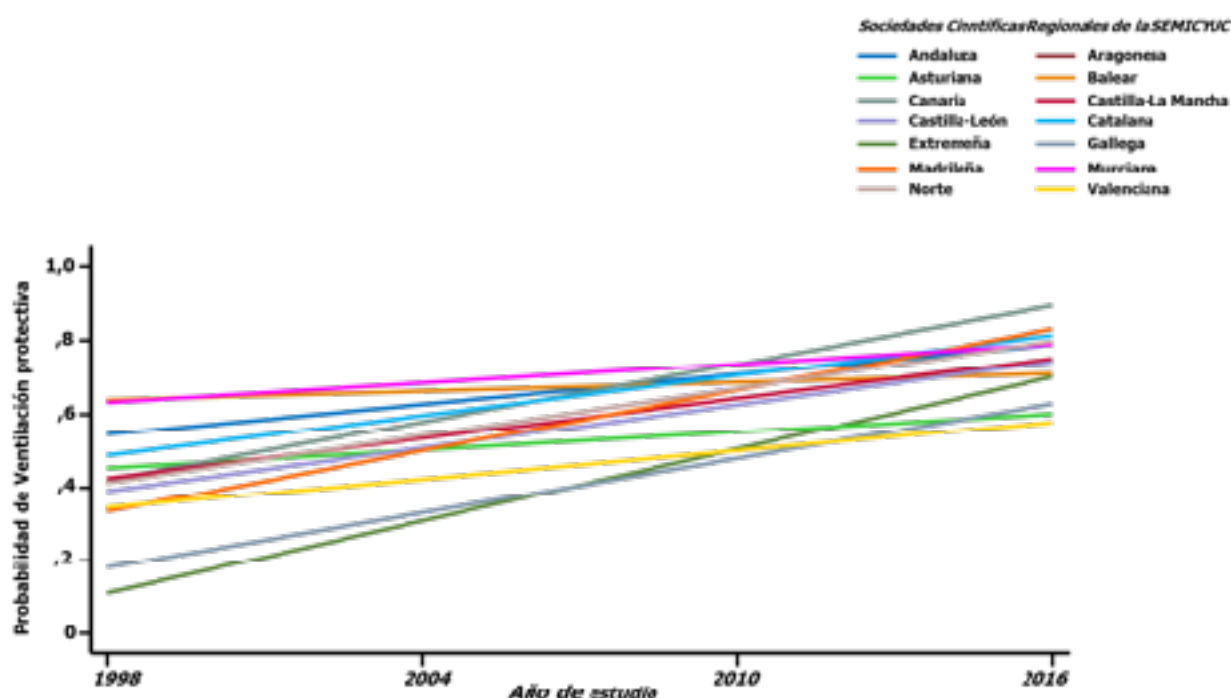
Figura 23. Variabilidad de la mortalidad a día 28 de las regiones a lo largo de los periodos del estudio. Líneas de regresión de la evolución de la mortalidad de 28 días por Sociedades Regionales de la SEMICYUC. Se observa un efecto independiente de las regiones en la mortalidad a día 28 a lo largo del tiempo.



### III. Análisis de la variabilidad regional y temporal de la ventilación protectora

El manejo ventilatorio de la práctica clínica puede ser analizado mediante la aplicación de la estrategia de ventilación mecánica protectora a lo largo de los 4 periodos de estudio, utilizando cada Sociedad Científica Regional de la SEMICYUC como unidad aleatoria de análisis. Se ha encontrado una variabilidad de la aplicación de la ventilación mecánica protectora entre las diferentes sociedades científicas a lo largo del tiempo (MOR 1,94;  $p < 0,001$ ), con una tendencia a una mayor aplicación de la misma en el periodo del 2016, sin variabilidad entre las sociedades científicas (ver figura 24).

Figura 24. Variabilidad de la estrategia ventilatoria protectora entre las Sociedades Regionales Científicas de la SEMICYUC a lo largo de los periodos del estudio.



#### IV. Análisis de las variación en el tiempo de las prácticas de la sedación

En relación a las prácticas de sedación y analgesia, se observa un aumento significativo la proporción de pacientes con despertar diario de la sedación (del 27% en 2010 a un 43% en 2016,  $p < 0,001$ ).

El uso de la analgesia y sedación en pacientes ventilados mecánicamente no se ha modificado a lo largo del tiempo. Concretamente, para evaluar posibles confusores en el uso de midazolam se realizó un modelo logístico que mostró que es independiente del periodo de estudio, gravedad, duración de la ventilación mecánica o edad de los pacientes (Odds Ratio 0,83, intervalo de confianza 95% 0,78 a 0,89;  $p < 0,001$ ).

Se observan cambios en los fármacos utilizados: disminución de morfina y aumento de fentanilo para la analgesia y disminución de midazolam y aumento de propofol para la sedación (ver tabla 10). Además, se ha encontrado un aumento significativo del uso de dexmedetomidina en 2016, comparado con el periodo 2010 (0,4% en 2010 comparado con 9% en 2016,  $p < 0,001$ ).

El análisis de regresión lineal aplicado para estimar la relación entre el uso de sedantes con el periodo de estudio ha mostrado que el aumento del uso de sedación, entendida

como el uso de midazolam no influye durante el periodo de estudio y es independiente de la edad, de la gravedad o la duración de la ventilación mecánica (dosis de midazolam [coeficiente 75,37 (IC 95% 36,27 a 114, 47;  $p < 0,001$ ) ajustado por edad, gravedad (SAPSII) y duración de la ventilación mecánica]).

Tabla 10. Análisis bivariado de la práctica de la sedación y analgesia de los pacientes ventilados mecánicamente más de 12 horas.

|   | <b>2010<br/>(N=1.323)</b> | <b>2016<br/>(N=1.012)</b> | <b>P<br/>valor</b> |
|---|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Relajantes musculares, n (%)                  | 215 (16,25)               | 163 (16,4)                | 0,725              |
| Sedación en perfusión continua, n (%)         | 1.137 (78,1)              | 870 (86,0)                | 0,001              |
| Benzodiacepinas, %                            | 74                        | 64                        | <0,001             |
| Propofol, %                                   | 51                        | 67                        | <0,001             |
| Dexmedetomidina, %                            | 6 (0,4)                   | 92 (9)                    | <0,001             |
| Analgesia en perfusión continua, n (%)        | 1.049 (79,3)              | 861 (85,1)                | 0,001              |
| Morfina, %                                    | 47                        | 37                        | <0,001             |
| Fentanilo, %                                  | 29                        | 54                        | <0,001             |
| Remifentanilo, %                              | 20                        | 27                        | <0,001             |
| Sufentanilo, %                                | 0,3                       | 0,7                       | 0,182              |
| Cantidad de Sedantes en perfusión continua    |                           |                           |                    |
| Midazolam, mgr, media, (DE)                   | 428,9 (15,2)              | 381,7 (15,5)              | 0,030              |
| Loracepam, mgr, media, (DE)                   | 3,1 (0,5)                 | 3,1 (2,1)                 | 0,994              |
| Propofol mgr, media, (DE)                     | 2.468,0<br>(90,8)         | 2.606,9<br>(87,0)         | 0,27               |
| Dexmedetomidina mgr, media, (DE)              | 0,12 (0,3)                | 8,7 (1,6)                 | <0,000             |
| Cantidad de Analgésicos en perfusión continua |                           |                           |                    |
| Morfina, mgr, media, (DE)                     | 39,8 (2,1)                | 21,1 (1,8)                | 0,007              |
| Fentanilo, mgr, media, (DE)                   | 6,1 (0,3)                 | 18,8 (1,6)                | <0,000             |
| Sufentanilo, media, (DE)                      | 13,7 (3,1)                | 30,9 (5,1)                | 0,003              |
| Duración de sedantes en perfusión continua    |                           |                           |                    |
| Midazolam, días mediana, p25 p75              | 4 (2 - 8)                 | 3 (2 - 6)                 | 0,004              |
| Propofol, días mediana, p25 p75               | 3 (2 - 5)                 | 3 (2 - 6)                 | 0,005              |
| Duración de analgésicos en perfusión continua |                           |                           |                    |

|  |            |             |        |
|--|------------|-------------|--------|
| Morfina, días mediana, p25 p75           | 4 (2 - 7)  | 3 (2 - 5)   | 0,014  |
| RASS escala, puntos, mediana, (p25, p75) | - -        | -3 (-5, -1) |        |
| Delirium, n (%)                          | 30 (2,3)   | 62 (6,1)    | <0,000 |
| Despertar diario sedación, n (%)         | 344 (27,2) | 435 (43)    | <0,000 |

## V. Modelo de predicción de mortalidad

Los resultados del modelo logístico para la predicción de la mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria se muestran en las tablas 11 y 12, respectivamente.

El modelo máximo, incluye las variables: basales (edad, sexo), motivo de ventilación mecánica, peor valor gasométrico a las 24 h de ingreso en UCI (pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>FiO<sub>2</sub>), peor valor de los parámetros fisiopatológicos de la mecánica pulmonar a las 24 h desde el inicio de la ventilación mecánica (presión meseta y presión de conducción) y, complicaciones durante las primeras 24 horas desde el inicio de la ventilación mecánica (barotrauma, desarrollo de fracaso de órganos).

Finalmente aplicando una estrategia predictiva se obtuvo un modelo final con nueve variables, todas con significación estadística, siendo algunas de ellas transformadas en categóricas para tener un sentido clínico más fácilmente reproducible (tabla).

Tabla 12. Modelo predictivo a las 24 horas de inicio de la ventilación mecánica de mortalidad UCI para los pacientes con ventilación mecánica más de doce horas ingresados en UCI. I) (N=2.900). II) modelo final ajustado.III) modelo final ajustado para mortalidad hospitalaria.

Modelo máximo de predicción de la mortalidad.

| Variables predictivas   | ODDS RATIO | IC 95 %     | Valor p |
|---|------------|-------------|---------|
| Edad, años  | 1,02       | 1,02 - 1,03 | 0,000   |
| Sexo  | 1,07       | 0,87 - 1,32 | 0,5     |
| Motivo de inicio de ventilación mecánica                              |            |             |         |
| Postoperatorio  | 0,71       | 0,37 - 1,35 | 0,302   |
| EPOC  | 0,93       | 0,43 - 2,00 |         |
| EPC no EPOC   | 2,46       | 0,90 - 6,77 | 0,081   |
| Asma  | 0,74       | 0,14 - 3,90 | 0,725   |
| Otras causas IRA  | 1,6        | 0,71 - 3,58 | 0,252   |
| Sepsis  | 1,44       | 0,76 - 2,73 | 0,256   |
| Edema agudo pulmonar  | 1          | 0,49 - 2,04 | 0,979   |
| SDRA  | 2,03       | 0,95 - 4,32 | 0,064   |
| Neumonía  | 2,26       | 1,18 - 4,35 | 0,014   |
| Aspiración  | 2,07       | 0,84 - 5,05 | 0,109   |
| Trauma  | 0,76       | 0,35 - 1,65 | 0,496   |
| Neurológicos  | 2,75       | 1,39 - 5,44 | 0,003   |
| Parada cardiaca   | 3,95       | 1,88 - 8,29 | 0       |
| Enfermedad neuro-muscular   | 0,79       | 0,20 - 3,11 | 0,744   |
| PaO <sub>2</sub> FiO <sub>2</sub> peor valor en las primeras 24 horas | 0,99       | 0,99 - 0,99 | 0,001   |
| Pplat, cm agua  | 0,96       | 0,92 - 1,00 | 0,051   |
| PEEP aplicada, cm agua  | 1,24       | 1,01 - 1,52 | 0       |
| Valor pH  | 0,1        | 0,02 - 0,34 | 0       |
| PaCO <sub>2</sub> mmHg  | 0,98       | 0,96 - 0,99 | 0,003   |
| Pcond   | 1,08       | 1,04 - 1,11 | 0       |
| Barotrauma  | 1,35       | 0,62 - 2,95 | 0,442   |
| Fracaso cardiovascular  | 1,3        | 1,04 - 1,62 | 0,019   |
| Fracaso renal   | 1,4        | 1,04 - 1,87 | 0,023   |
| Fracaso hepático  | 4,34       | 2,38 - 7,92 | 0,023   |
| Fracaso hematológico  | 1,92       | 1,21 - 3,04 | 0,005   |

Modelo final de predicción de mortalidad en UCI (N= 2,498).

| Variables predictivas  | ODDS RATIO | IC 95 %     | Valor p |
|--|------------|-------------|---------|
| Edad categorizada, años  |            |             |         |
| <65  | 1          | --          |         |
| 65-75  | 1,45       | 1,16 - 1,81 | 0,001   |
| >75  | 1,88       | 1,47 - 2,41 | 0       |
| Motivo de inicio de ventilación mecánica                               |            |             |         |
| Postoperatorio   | 1          | --          |         |
| Sepsis, EPOC, otras causas IRA   | 1,4        | 1,05 - 1,86 | 0,02    |
| SDRA, neumonía o aspiración  | 2,47       | 1,78 - 3,43 | 0       |
| EPC no EPOC  | 2,39       | 1,07 - 5,34 | 0,033   |
| Neurológicos   | 3,89       | 2,90 - 5,21 | 0       |
| Parada cardíaca  | 4,2        | 2,69 - 6,56 | 0       |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> peor valor en las primeras 24 horas |            |             |         |
| >200   | 1          | --          |         |
| 100-200  | 1,4        | 1,14 - 1,73 | 0,001   |
| <100   | 2,22       | 1,63 - 3,02 | 0       |
| Valor pH peor en las primeras 24 horas                                 |            |             |         |
| >7,20  | 1          | --          |         |
| ≤7,20  | 1,52       | 1,13 - 2,06 | 0,005   |
| Presión de conducción  |            |             |         |
| ≤15 cm H <sub>2</sub> O  | 1          | --          |         |
| >15 cm H <sub>2</sub> O  | 1,39       | 1,14 - 1,69 | 0,001   |
| Fracaso cardiovascular   | 2,1        | 1,72 - 2,56 | 0       |
| Fracaso renal  | 2,43       | 1,92 - 3,06 | 0       |
| Fracaso hepático   | 2,06       | 1,35 - 3,26 | 0,001   |
| Fracaso hematológico   | 2,27       | 1,66 - 3,09 | 0       |

## Modelo predictivo a las 24 horas de inicio de la ventilación mecánica de mortalidad hospitalaria

Tabla 13: Modelo final ajustado para mortalidad hospitalaria (N= 2,498).

| Variables predictivas   | ODDS RATIO | IC 95 %     | Valor p |
|---|------------|-------------|---------|
| Edad categorizada, años   |            |             |         |
| <65   | 1          | --          |         |
| 65-75   | 1,64       | 1,32 - 2,03 | 0,000   |
| >75   | 2,4        | 1,88 - 3,05 | 0,000   |
| Motivo de inicio de ventilación mecánica                              |            |             |         |
| Postoperatorio  | 1          | --          |         |
| Sepsis, EPOC, otras causas IRA  | 1,55       | 1,17 - 2,04 | 0,002   |
| SDRA, neumonía o aspiración   | 2,38       | 1,72 - 3,29 | 0,000   |
| EPC no EPOC   | 2,65       | 1,20 - 5,81 | 0,015   |
| Neurologicos  | 4,11       | 3,09 - 5,48 | 0,000   |
| Parada cardiaca   | 5,67       | 3,66- 8,81  | 0,000   |
| PaO <sub>2</sub> FiO <sub>2</sub> peor valor en las primeras 24 horas |            |             |         |
| >200  | 1          | --          |         |
| 100-200   | 1,21       | 0,98-1,48   | 0,075   |
| <100  | 1,67       | 1,23- 2,26  | 0,001   |
| Valor pH peor en las primeras 24 horas                                |            |             |         |
| >7,20   | 1          | --          |         |
| ≤7,20   | 1,7        | 1,26 - 2,28 | 0,000   |
| Presión de conducción   |            |             |         |
| ≤15 cm H <sub>2</sub> O   | 1          | --          |         |
| >15 cm H <sub>2</sub> O   | 1,84       | 1,51 - 2,24 | 0,000   |
| Fracaso cardiovascular  | 2,1        | 1,72 - 2,56 | 0,000   |
| Fracaso renal   | 2,09       | 1,66 - 2,64 | 0,000   |
| Fracaso hepático  | 1,91       | 1,28 -2,84  | 0,001   |
| Fracaso hematológico  | 2,06       | 1,52 - 2,80 | 0,000   |

- Validación del modelo predictivo

La escala SAPSII aplicada en los pacientes incluidos en el estudio falló en la estimación de la mortalidad en UCI y hospitalaria con respecto a la predicha en todos los segmentos de la puntuación de la escala (tabla 11).



Tabla 14. Estimación de la calibración colapsada de la escala SAPSII probabilidad estimada de la mortalidad hospitalaria comparada con la mortalidad observada (en UCI y hospitalaria) de los pacientes incluidos.

| escala SAPSII         |                         | Mortalidad UCI | Mortalidad hospital |                 |
|-----------------------|-------------------------|----------------|---------------------|-----------------|
| Grupos por puntuación | Mortalidad Predicha (%) | Observados (%) | Observados (%)      | Total (N=4.162) |
| 0-10 puntos           | 0,5                     | 7,6            | 15,3                | 26              |
| 11-20 puntos          | 1,9                     | 12,2           | 17,9                | 162             |
| 21-30 puntos          | 7                       | 13,3           | 18,2                | 652             |
| 31-40 puntos          | 18                      | 20             | 27                  | 933             |
| 41-50 puntos          | 35                      | 27,4           | 36,4                | 921             |
| 51-60 puntos          | 56                      | 38,8           | 47,8                | 688             |
| 61-70 puntos          | 77                      | 49             | 59,5                | 410             |
| 71-80 puntos          | 89                      | 49,5           | 62,1                | 193             |
| >80 puntos            | 96                      | 60,9           | 70,6                | 177             |

Tabla 15. Estimación de las proporciones observadas y predichas del modelo de mortalidad hospitalaria dividido en quintiles.

| Modelo           | Mortalidad hospital |               | TOTAL (N=4.132) |
|------------------|---------------------|---------------|-----------------|
| Grupos quintiles | Observados          | Esperados     |                 |
| 1                | 152 (18,0%)         | 163,4 (19,4%) | 840             |
| 2                | 225 (27,0)          | 228,2 (27,3)  | 833             |
| 3                | 295 (34,2)          | 299,5 (34,8)  | 861             |
| 4                | 372 (46,6)          | 351,8 (44,1)  | 797             |
| 5                | 514 (61,8)          | 515 (61,9)    | 831             |

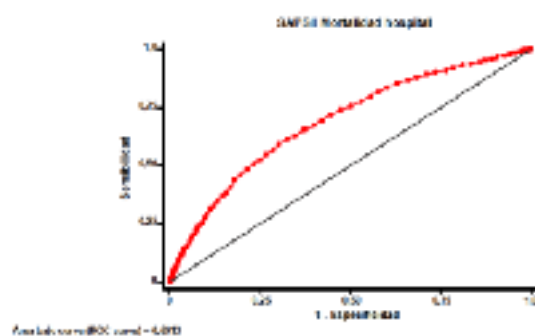
El modelo final predictivo obtenido para la mortalidad en UCI a las 24 horas de ingreso en UCI presentó un área bajo la curva ROC de 0,76 (intervalo de confianza (IC) 95% de 0,74 a 0,78) y para la mortalidad hospitalaria el modelo presentó un área bajo la curva ROC de 0,77; (IC 95% de 0,75 a 0,79).

En el caso de la escala SAPSII, aplicado en la cohorte de enfermos incluidos en el subanálisis de España, la escala presentó un área bajo la curva ROC 0,69 (IC 95% de 0,67 a 0,70) para mortalidad en UCI y un área bajo la curva ROC de 0,69 (IC 95% de 0,67 a 0,71) para mortalidad hospitalaria (figura 25).

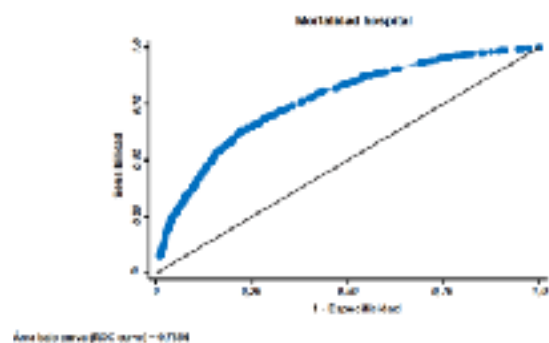
Figura 25. Validación interna del modelo predictivo as 24 horas de ingreso en UCI de mortalidad hospital comparado con la escala SAPSII. Para el análisis de la discriminación, se presentan la curvas ROC para cada modelo (SAPSII y modelo VENTILA/GETAFE) y para la calibración se presentan los gráficos de calibración donde se representa en eje X la mortalidad predicha de los modelos y en el eje Y la mortalidad observada. Se aprecia una mejor calibración del modelo VENTILA/GETAFE con respecto al SAPSII dado que todos los puntos pasan por la línea media, indicando una mejor exactitud entre los valores estimados y observados.

## 1) DISCRIMINACIÓN

A.- SAPSII (referente)

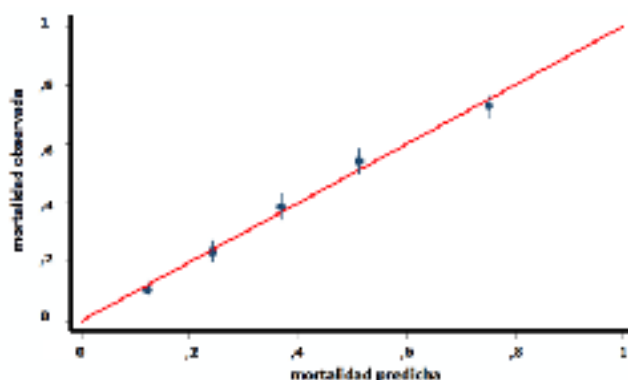


B.- Modelo predictivo VENTILA/GETAFE

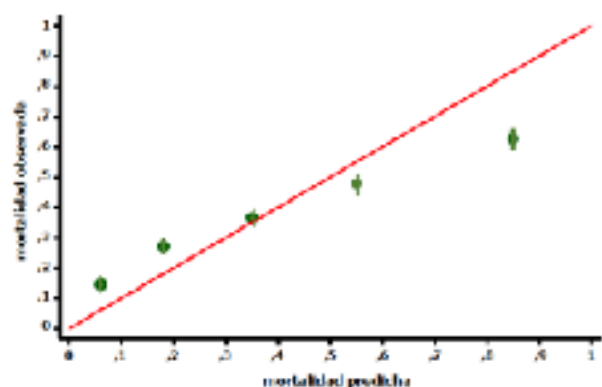


## 2) CALIBRACIÓN

A.- SAPSII (referente)



B.- Modelo predictivo VENTILA/GETAFE



Los nomogramas resultantes de la aplicación del modelo predictivo se muestran en presentaron (ver figuras 26 y 27). Para un paciente concreto, se aplica en nomograma a pie de cama computando cada variable independiente predictora del modelo con su puntuación correspondiente según los valores de la barra de puntuación; a continuación, se calcula la puntuación total del modelo mediante la suma de las puntuaciones parciales obtenidas de cada variable predictora y se traza una línea recta desde la barra de puntuación total a la probabilidad de mortalidad, obteniéndose así la probabilidad de mortalidad en UCI u hospitalaria para el paciente concreto (área ROC: 0,7615 (IC 95% 0,74 - 0,78); N = 2.414).

La incorporación de estos nomogramas en la práctica clínica habitual permite extrapolar los datos de los modelos predictivos teóricos y aplicar una probabilidad de mortalidad concreta para el paciente al que se está evaluando a pie de cama.

Figura 26. Nomograma del modelo predictivo VENTILA/GETAFE a las 24 horas de ingreso para mortalidad UCI.

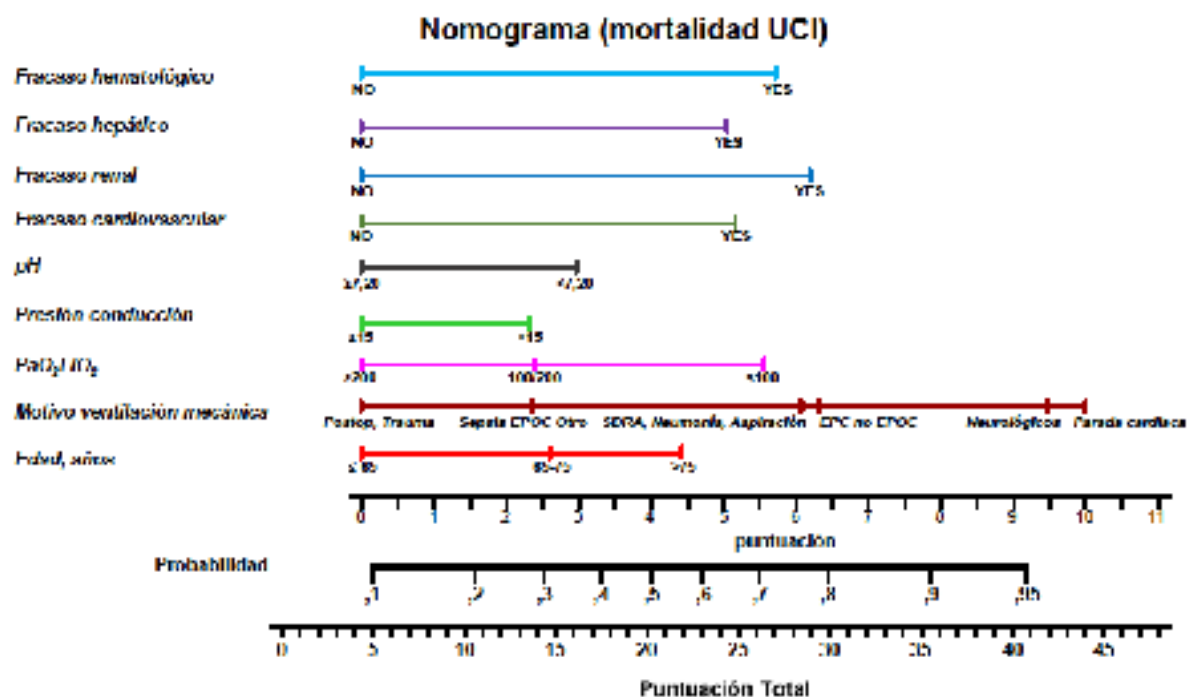
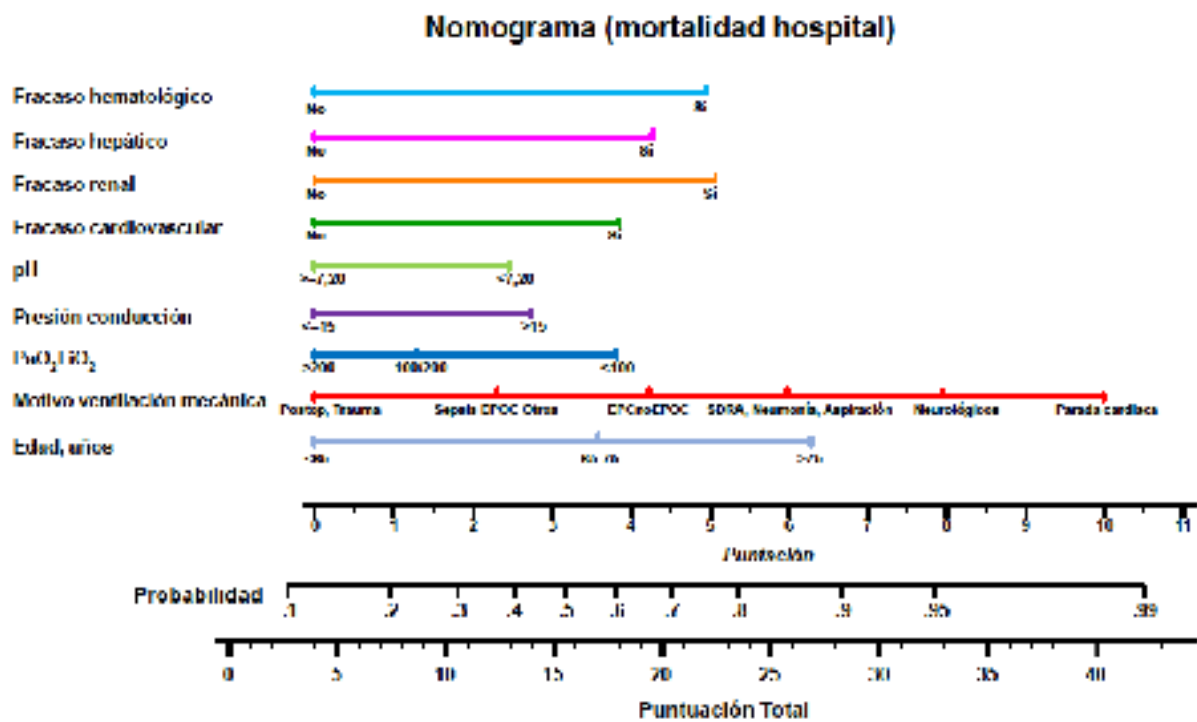


Figura 27. Nomograma del modelo predictivo VENTILA/GETAFE a las 24 horas de ingreso para mortalidad hospitalaria.



## **DISCUSIÓN**

## **I. Aportaciones del presente estudio**

Los principales hallazgos del análisis de cuatro estudios prospectivos, internacionales y de no intervención incluyendo pacientes que requieren ventilación mecánica durante más de 12 horas son:

- i) La mortalidad a los 28 días ha disminuido significativamente con el tiempo durante un período de dieciocho años. Esta disminución se mantiene después del ajuste para las variables clínicas confusoras relacionadas con las características basales, diferentes estrategias ventilatorias y complicaciones durante la duración de la ventilación mecánica;
- ii) existe un efecto independiente del país asociado a la mortalidad al día 28 que implica una variabilidad geográfica
- iii) la variabilidad del efecto del país en la mortalidad al día 28 ha disminuido significativamente a lo largo del periodo de estudio.

Con respecto al análisis de los pacientes incluidos en España, se puede concluir que:

- a) La mortalidad a día 28 ha disminuido significativamente con el tiempo durante un período de dieciocho años. Esta disminución también se mantiene después del ajuste para las variables clínicas confusoras relacionadas con las características basales, diferentes estrategias ventilatorias y complicaciones durante la duración de la ventilación mecánica.
- b) No se ha evidenciado una variabilidad significativa de la mortalidad a día 28 entre las diferentes sociedades científicas autonómicas pertenecientes a la SEMICYUC.
- c) Se ha desarrollado un modelo predictivo a las 24 horas de ingreso en UCI para los pacientes con necesidad de ventilación mecánica mayor de 12 horas de la mortalidad hospitalaria y en UCI, con una calibración y discriminación mejor que la escala de referencia habitualmente utilizada en la práctica clínica (SAPSII)
- d) Existe una variabilidad de la práctica clínica de la ventilación mecánica con respecto a la estrategia protectora pulmonar
- e) Se ha producido una disminución en las prácticas de la sedación y analgesia de los pacientes durante la ventilación mecánica, con un uso significativamente menor de sedantes y analgésicos en el periodo de 2016 comparado con 2010,

independientemente de la gravedad de los pacientes o de la duración de la ventilación mecánica.

Las aportaciones relevantes de la presente tesis se basan en el análisis epidemiológico y la demostración de la reducción de la mortalidad de los enfermos críticos heterogéneos con ventilación mecánica, tanto a nivel internacional como española a lo largo de un periodo de tiempo que incluye dieciocho años.

Otras aportaciones de gran interés incluyen la demostración de las variaciones de la práctica clínica de la ventilación mecánica y el desarrollo de una escala predictiva de mortalidad hospitalaria para los enfermos críticos con ventilación mecánica con una capacidad predictiva mayor que la utilizada habitualmente.

Por todo lo anterior, considero que dada la ausencia de estudios epidemiológicos con gran tamaño muestral en la población de enfermos críticos, esta tesis puede servir de referencia para futuros estudios de investigación clínica o traslacional.

## **II. Discusión de los resultados en el contexto actual del conocimiento**

Esta tesis puede diferenciarse en dos ámbitos de investigación conectados entre si: el análisis de la población incluida en todos los países participantes (internacional) y el análisis de la población incluida en las Unidades españolas (español). Ambos están orientados a analizar la evolución de la mortalidad de los pacientes ventilados mecánicamente en un periodo de 18 años incluyendo la mayoría de los aspectos de los cuidados recibidos durante la ventilación mecánica. Complementariamente, se ha analizado la posible variabilidad geográfica de la mortalidad .

La disminución de la mortalidad en enfermos con insuficiencia respiratoria grave es uno de los objetivos fundamentales de las Unidades de Cuidados Intensivos y es una razón inmediata para iniciar la ventilación mecánica en esos pacientes.

Los resultados previos procedentes del análisis de tres estudios observacionales internacionales incluyendo pacientes ventilados mecánicamente y realizados con la misma metodología mostraron que la mortalidad a corto plazo había disminuido durante el periodo de 1998 a 2010, justificando las explicaciones basadas en que el tratamiento general de los pacientes con ventilación mecánica ha mejorado en los últimos 12 años (131, 152, 153).

Cambios recientes en el manejo ventilatorio, tanto en enfermos con lesión pulmonar aguda como pacientes sin enfermedad pulmonar previa, como son el uso de ventilación protectora (33, 34, 155), el ajuste del nivel de PEEP (156), la estrategia de la posición en decúbito prono (31), el uso de bloqueantes neuromusculares (32), el ajuste de la presión de conducción (157), minimización de los requerimientos de sedación durante la ventilación mecánica (158, 159) o en el uso precoz de VNI (160-162) han supuesto una modificación en los paradigmas de tratamiento de los pacientes ventilados mecánicamente y pueden influir en la disminución de la mortalidad.

Aplicando la metodología multinivel, se ha abordado el efecto de estas estrategias sobre la mortalidad a día 28 y se ha confirmado una disminución significativa de la mortalidad a día 28, tanto a nivel internacional, como a nivel español. Probablemente, la aplicación de un soporte ventilatorio más seguro añadido a los avances recientes en la ventilación mecánica han influido en el efecto encontrado (163-166). Si analizamos la gravedad al ingreso en la UCI, se observa que la misma es muy similar en el primer estudio de 1998 y en el estudio de 2016 : media SAPS II 44 (DEc17) puntos vs. 45 (DE 19) puntos con una mortalidad estimada, por esta escala de gravedad, levemente mayor en 2016: 33% vs 35%.

Las posibles explicaciones para este hallazgo serían:

- a) Existen diferencias no clínicas asociadas al medio (unidad, país) y a la práctica clínica habitual que condicionan o modifican la probabilidad de fallecer (variabilidad clínica).
- b) La escala SAPSII tiene un bajo poder discriminativo para la estimación de la mortalidad de los pacientes ventilados mecánicamente.

El primer argumento se relaciona con la variabilidad de la práctica clínica de los enfermos críticos. Este aspecto no ha sido evaluado anteriormente y se está convirtiendo en un concepto de especial relevancia para la evaluación de la calidad y seguridad de la asistencia sanitaria y del manejo de los enfermos críticos en particular. Laffey et al. en un estudio observacional y prospectivo que incluyó 2.813 pacientes diagnosticados de SDRA encuentran que la práctica clínica de la ventilación mecánica variaba significativamente según el área geográfica donde ingresaba el paciente (por ejemplo, el uso de la posición prono y el uso de bloqueantes neuromusculares) y que la renta anual por persona de los países participantes se asoció con una mayor supervivencia hospitalaria (167). Este trabajo proporciona información completamente novedosa pues identifica por primera vez



la variabilidad asociada entre país y la mortalidad a día 28, independientemente del manejo ventilatorio incluyendo las últimas estrategias ventilatorias descritas.

Este relevante hallazgo se complementa, en mi análisis, con dos aspectos. Uno, la variabilidad encontrada es común a todos los enfermos con necesidad de ventilación mecánica y no sólo a aquellos con SDRA. En segundo lugar, esta variabilidad, asociada al país, se ha modificado a lo largo del tiempo, mostrando una tendencia significativa a disminuir la diferencia de mortalidad entre unos países y otros en 2016 con respecto a 1998. Este comportamiento, en oposición a los resultados de Laffey et al., se producen por una mejoría significativa de la mortalidad a lo largo del tiempo de los países con una mayor mortalidad en el primer estudio de 1998 (que no eran necesariamente países con baja renta anual) y de una reducción menos marcada de la mortalidad a lo largo del tiempo de los países con mortalidad más bajas desde el principio. En cualquier caso, este estudio añade de forma original la perspectiva de la evolución temporal en los desenlaces clínicos de los enfermos, aspecto que no ha sido valorado en el estudio de Laffey et al .

Probablemente existen otros factores no identificados que pueden influir en la variabilidad de la mortalidad de los enfermos críticos con ventilación mecánica, tales como: el ratio de enfermera:enfermo crítico, la organización del personal de las propias UCI (168-173) y la implementación de la práctica clínica según las guías o recomendaciones y los paquetes de medidas o "bundles" (174-176). Sería necesario realizar estudios clínicos prospectivos internacionales para confirmar el efecto de estas variables en los desenlaces de los enfermos, comparando unas prácticas asistenciales con otras.

Otro motivo para explicar el efecto de la disminución de la variabilidad puede ser el tipo de paciente crítico seleccionado, dado que si se incluyen diferentes patologías en diferentes periodos de tiempo, este aspecto podría asociarse al cambio de la variabilidad, sin necesariamente implicar una mejoría de la práctica clínica. Sin embargo, el patrón del tipo de pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica incluidos a lo largo del tiempo en este estudio no ha cambiado significativamente.

De hecho, los patrones de utilización de la UCI están asociados a mejores resultados clínicos, por lo que la optimización de la atención en la UCI está probablemente asociada a factores locales sistemáticos de cada centro que pueden llevar a los médicos a utilizar la asistencia de la UCI excesivamente y puede contribuir a explicar en parte las diferencias en la mortalidad entre diferentes países (177). Es decir, pueden existir factores sistemáticos vinculados a los centros, dentro de su propia "cultura de asistencia del

paciente grave” que llevan a ingresar en la UCI a un determinado patrón de enfermos con mayor frecuencia, con una mayor utilización de recursos invasivos pero sin modificaciones en la mortalidad. Contrariamente a esto, existen estudios que demuestran que enfermos con una patología con criterios de ingreso en UCI más discrecional se benefician de su ingreso en UCI al tener una supervivencia a los 30 días mejor que si ingresaran en planta de hospitalización (178). Por lo tanto, para patologías concretas, donde los riesgos de deterioro clínico y mortalidad son más altos, una mayor utilización de los recursos de UCI puede ser beneficiosa. Para patologías donde la incidencia de mortalidad son sustancialmente más bajas y la necesidad de intensificar la atención es menos frecuente, puede ser más apropiado ser selectivo con la utilización de la UCI. En el caso de este estudio, ni la gravedad de los enfermos incluidos ni el tipo de enfermedad que originó el inicio de la ventilación mecánica ha cambiado significativamente por lo que estos aspectos sobre la variabilidad asociada a la mortalidad de los enfermos críticos puede estar atenuada. En cualquier caso, tomado en conjunto, nuestros hallazgos y estos estudios previos sugieren que para mejorar la mortalidad de los enfermos críticos es importante tener en consideración e identificar posibles factores relacionados con la variabilidad de la práctica clínica locales e implementar intervenciones para mejorar la eficiencia de la atención en la UCI y así mejorar los resultados clínicos.

Finalmente, este estudio analiza la evolución temporal durante un periodo de tiempo que incluye dieciocho años de práctica clínica en ventilación mecánica. En un estudio observacional y retrospectivo publicado recientemente por Lilly et al. (179) analizaron en 160 UCIs de Estados Unidos de América las prácticas de la asistencia clínica desde 2009 al 2013 encontrando que los tratamientos administrados a los enfermos críticos y sus resultados han cambiado significativamente. Entre los muchos cambios observados en este estudio, tal vez los más importantes fueron las tendencias significativas a la reducción de la mortalidad hospitalaria (de un 9% en 2009 a un 8,7% en 2013,  $p < 0,001$ ) y el aumento significativo de la proporción de enfermos que recibieron ventilación mecánica invasiva con  $V_t$  bajos (6,5 a 8 mL/kg) (de un 37,7% en 2009 a un 45,0% en 2013,  $p < 0,001$ ), concluyendo que durante el período de observación han cambiado las características de los enfermos críticos ingresados en UCI. Las estrategias en el manejo clínico de los enfermos críticos estuvieron más alineadas con las recomendaciones de las guías clínicas (180), pero también observaron una variación importante de la práctica de los cuidados críticos (se usaron modalidades de soporte vital menos invasivas con mayor frecuencia, la duración de la enfermedad crítica fue más corta, y la probabilidad de

supervivir a una hospitalización por enfermedad crítica aumentó). No obstante ambos estudios no pueden compararse entre sí ya que incluyen diferentes tipos de pacientes en cuanto a gravedad y necesidad de ventilación mecánica, dado que en la tesis los enfermos presentaron una mortalidad hospitalaria del 35% en 2010, con una proporción de enfermos que recibieron ventilación mecánica invasiva del 36,7% mientras que en el estudio de Lilly et al., la mortalidad hospitalaria en 2010 fue del 8,8% y una proporción de enfermos críticos que recibieron ventilación mecánica invasiva del 26%. A pesar de estas diferencias fundamentales entre ambos trabajos es importante destacar que los dos estudios han encontrado una variabilidad en la práctica clínica, lo cual añade consistencia en los resultados.

Las fortalezas del trabajo de la tesis, comparado con el estudio de Lilly et al. son que el periodo de seguimiento es el más largo hasta el momento actual, que se ha cuantificado la variabilidad asociada al efecto independiente del país en la mortalidad a día 28 y se ha identificado una tendencia significativa al descenso de esta variabilidad a lo largo del tiempo.

Sin embargo, la diferencia de mortalidad por efecto independiente del área geográfica no se observa en la cohorte de pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos de España. Los resultados de este trabajo demuestran que la mortalidad a día 28 en España ha disminuido significativamente a lo largo del tiempo, pero sin presentar una variabilidad de la mortalidad por autonomías.

La mortalidad de los enfermos críticos en España no era bien conocida (181). Frutos-Vivar et al. en un análisis secundario del estudio internacional de 1998, publicado en 2003, encuentran que la mortalidad hospitalaria cruda de los pacientes críticos con ventilación mecánica más de doce horas fue del 42% (182). Los resultados de análisis actual muestran una disminución significativa de la mortalidad de los enfermos ventilados en España, hasta un 35,5% ( $p < 0,001$ ). Este hallazgo de gran relevancia se acompaña del hecho de que no se ha encontrado una variabilidad significativa a lo largo del tiempo de la mortalidad a día 28 entre las diferentes autonomías (definidas por las sociedades científicas de la SEMICYUC). Para explicar este hallazgo se ha analizado uno de los pilares de la práctica clínica de la ventilación mecánica: la aplicación de la estrategia ventilatoria protectora. Los resultados han mostrado una variabilidad significativa regional en cuanto al empleo de la ventilación protectora a lo largo del tiempo, con una tendencia significativa a la incorporación de esta estrategia en todas las autonomías españolas. Por todo ello, la práctica clínica de la ventilación mecánica en España tiende a ser más homogénea y a

incorporar las nuevas estrategias ventilatorias, lo cual ha podido influir en la mejora de la mortalidad de los enfermos críticos a lo largo del tiempo.

Asimismo, se ha analizado otro de los aspectos que más han sido evaluados en los últimos años: el tratamiento con sedación y analgesia en los enfermos con ventilación mecánica. En el análisis hemos encontrado cambios significativos en el uso de los sedantes, independientemente de la gravedad de los enfermos, o de la duración de la ventilación mecánica, con una mayor proporción de despertar diario (de un 27% en 2010 a un 42% en 2016,  $p < 0,001$ ), un menor uso de benzodiazepinas y mayor uso de analgésicos opiáceos de vida media corta (fentanilo). Estos cambios podrían ser otro de los motivos por los cuales se ha observado una reducción de la mortalidad en España, aunque esto es sólo una hipótesis pues no se ha verificado específicamente.

En conclusión, teniendo en cuenta todos los resultados, se podría inferir que la práctica clínica en el tratamiento de los enfermos críticos que precisan ventilación mecánica en España ha experimentado cambios significativos en dos aspectos: un mayor empleo de la estrategia ventilatoria protectora y cambios en la práctica de la sedación con un menor uso de sedantes tipo benzodiazepinas y una mayor proporción de despertar diario.

El segundo argumento es que la escala SAPS II no posee una buena capacidad de estimar el pronóstico de los enfermos críticos con necesidad de ventilación mecánica. Por ello, se ha desarrollado un modelo predictivo a las 24 horas de ingreso en UCI de mortalidad hospitalaria en España, con la descripción de un nomograma de fácil aplicación en la práctica clínica diaria.

El modelo predictivo desarrollado incluye nueve variables y posee una buena discriminación y calibración, mejor que la escala SAPSII habitualmente empleada en las UCIs. Frutos-Vivar et al. (130) realizaron un análisis para desarrollar un modelo de predicción de la mortalidad de los pacientes ingresados en UCI. Interesantemente, encontró que la escala SAPSII no tenía una buena discriminación ni calibración (área bajo curva ROC 0,67) y el modelo presentado mejoraba la capacidad pronóstica de dicha escala (área bajo curva ROC 0,793; IC 95% de 0,746-0,840).

En cualquier caso, los índices para la predicción de la mortalidad se utilizan habitualmente en las UCI con el objetivo de comparar la calidad en el cuidado de los pacientes entre diferentes unidades y poder establecer el pronóstico de un enfermo, lo cual puede ser útil en la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, las diferentes características de los pacientes y los distintos tratamientos empleados, de acuerdo con el

lugar y el tiempo, limitan el uso de estos índices a la hora de tomar decisiones. El modelo presentado en este trabajo incluye factores previos al inicio de la ventilación mecánica y otros aparecidos durante el soporte ventilatorio, lo cual ha permitido mejorar la exactitud del modelo descrito por Frutos-Vivar et al ya que posee una mejor calibración y una aplicación clínica más sencilla debido al diseño de un nomograma clínico.

### **III. Implicaciones para la práctica clínica**

Los resultados del estudio no pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica habitual ya que a pesar de que proporcionan información relevante para el manejo habitual de los pacientes, se trata de un estudio observacional. La fortaleza de este estudio reside en la capacidad de generar nuevas hipótesis de investigación para ser contrastadas en futuros estudios.

El análisis de la variabilidad de la práctica clínica es un aspecto importante en la calidad de los cuidados sanitarios de los pacientes críticos y puede aportar información para fomentar la adherencia de las guías y consensos clínicos en el manejo de la ventilación mecánica pues se asocia a desenlaces clínicos más favorables, lo cual ayuda a cumplir los objetivos de calidad y seguridad de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (Estrategia de Seguridad del Paciente 2015-2020, Observatorio Regional de riesgos sanitarios del Servicio Madrileño de Salud de la Comunidad de Madrid, línea estratégica 7, página 86-89).

El modelo predictivo desarrollado tiene una aplicación clínica directa debido al nomograma que permite realizar una estimación a las 24 horas de ingreso en UCI de la probabilidad de mortalidad de un paciente concreto ingresado en UCI con ventilación mecánica.

### **IV. Implicaciones para la investigación clínica**

Los resultados del estudio permiten ampliar el conocimiento científico y fisiopatológico de los pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica que favorece el desarrollo de nuevos estudios clínicos para responder a preguntas no contestadas o a generar nuevas hipótesis de estudios a partir de los resultados obtenidos.

Será necesario continuar con la investigación en el manejo de la ventilación mecánica en grupos de pacientes concretos (pacientes con EPOC, con SDRA, neurocríticos, etc) para valorar si los resultados encontrados están condicionados por el tipo de pacientes. Será necesario continuar con los estudios observacionales para encontrar posibles explicaciones que puedan justificar la variabilidad de la mortalidad a nivel global (aspectos de recursos socioeconómicos, modelos sanitarios de cada país, acceso a la información actualizada sobre la fisiopatología y avances de la ventilación mecánica) y de la práctica clínica de la ventilación mecánica.

El manejo farmacológico de los pacientes críticos con ventilación mecánica, en términos de sedación y analgesia suponen uno de los aspectos de mayor interés clínico actualmente y tendrán que desarrollarse nuevos estudios clínicos para consolidar los resultados de este trabajo y demostrar desenlaces clínicos favorables derivados del cambio de las pautas de sedación y analgesia del paciente ventilado mecánicamente (183-187).

Han transcurrido décadas de investigación clínica, progreso y monitorización fisiopatológica que han llevado a una mayor comprensión de la fisiología de la ventilación mecánica. Se ha producido una revolución conceptual cuando el objetivo de que la ventilación mecánica pasara de normalizar los niveles de gas en sangre a minimizar el VILI manteniendo un intercambio de gases adecuado (aunque no necesariamente normal). Ahora sabemos gracias, en parte, a los resultados de este trabajo que la optimización del manejo de la ventilación mecánica durante la fase aguda tiene un fuerte impacto en los resultados a medio plazo. El enfoque en los resultados del manejo de la ventilación mecánica a largo plazo será un foco para futuras investigaciones clínicas y fisiológicas.

En definitiva, el viaje de la investigación traslacional de la ventilación mecánica está progresando, pero todavía está lejos de su destino final.

## **V. Fortalezas del estudio**

El estudio ha incluido a la cohorte heterogénea internacional más grande de pacientes adultos críticos sometidos a ventilación mecánica durante más de doce horas y se confirma por primera vez la disminución significativa de la mortalidad a día 28 y la evaluación y cuantificación de la variabilidad de la mortalidad de los pacientes críticos con ventilación mecánica.

La metodología empleada ha sido similar en los cuatro periodos de estudio, lo que garantiza la reproducibilidad y validez interna de los resultados obtenidos. El carácter

prospectivo del estudio favorece que los resultados obtenidos reflejen la práctica clínica habitual de estos pacientes y aporta información actual y novedosa sobre el manejo clínico y los desenlaces de los pacientes.

Este estudio es el primer trabajo que aporta información clínica acerca de la evolución del desenlace de los enfermos críticos durante un periodo de tiempo que abarca dieciocho años, con un 62% de los pacientes procedentes de los países que han participado en los cuatro estudios por lo que se contribuye a un conocimiento relevante sobre la evolución temporal del manejo de la práctica clínica habitual de la ventilación mecánica, tanto a nivel internacional como española.

## **VI. Limitaciones y debilidades**

El estudio también tiene algunas limitaciones. A pesar de inscribir una gran cantidad de UCI de todo el mundo, es posible que la muestra no evite un sesgo de selección que pueda limitar la generalización. Sin embargo, la inscripción de las UCI participantes cumplió con criterios predefinidos basados en las definiciones operativas de las UCI actuales. El hecho de que el 63,5% de la muestra incluye a pacientes provenientes de los países que participaron en los cuatro estudios hace que el hallazgo sea muy consistente. También se puede argumentar si las UCI registradas son suficientemente representativas de los países incluidos en el estudio. Sin embargo, la disponibilidad y el uso de los recursos sanitarios dentro de cada país (los aspectos demográficos, socioeconómicos de los pacientes) deben de tener una distribución aleatoria similar. En cualquier caso, se han descartado países con menos de 30 pacientes reclutados en el estudio para mejorar la generalización de los resultados.

Puede existir una limitación con la calidad de los datos incluidos. Para garantizar la calidad de los datos, se creó un programa informático sólido de control de calidad de datos que disponía sistemas de alarmas intrínsecos para evitar errores en la introducción de los datos; además, se solicitó a todos los centros participantes que verificaran datos que parecían inconsistentes o erróneos a través del coordinador nacional y, posteriormente, todos los datos fueron verificados.

Pueden aparecer variables de pacientes no identificadas (confusoras) o no medidas que pueden inflar la variación de la mortalidad asociada a los países. Sin embargo, los modelos que se han llevado a cabo muestran un ajuste adecuado y consistente como para concluir

que el resultado obtenido puede ser explicado por la variación de la mortalidad y no ser atribuibles a las diferencias en la combinación de casos.

El modelo de predicción de la mortalidad, a pesar de presentar una mejor calibración y discriminación que el SAPSII y haber desarrollado un nomograma de fácil aplicación, no precisara de una validación externa para asegurar la incorporación de esta escala-modelo predictivo de mortalidad a la práctica clínica habitual.

Finalmente, los objetivos principales se basan en la mortalidad a los 28 días, pero es probable que sea inferior a la mortalidad a los 90 días. En cualquier caso, se puede usar como sustituto de la mortalidad a los 30 días (188, 189) dado la poca probabilidad de influencia de sesgos de seguimiento. Nuestro hallazgo mostró que el 92,9% de los pacientes fueron seguidos diariamente hasta los 28 días de ventilación mecánica.

Una limitación clave de los estudio observacionales es que identifican asociaciones que no deberían tomarse como demostración de causalidad; sus hallazgos pretenden servir de referencia como generadores de hipótesis de los estudios de intervención, pero nunca reemplazarlos. La causalidad no puede ser asumida a partir de las asociaciones de estudios observacionales. En este caso, este estudio observacional y prospectivo que incluye la población de enfermos críticos más numerosa hasta la actualidad puede considerarse un referente clave para el planteamiento de nuevos estudios clínicos para confirmar los hallazgos descritos.

## **VII. Futuras direcciones**

Los pasos inmediatos que pueden realizarse en base a los resultados de este trabajo son:

- 1) Analizar la mortalidad por tipo de enfermos con necesidad de ventilación mecánica para evaluar posibles estrategias ventilatorias específicas que en estos determinados grupos de pacientes tengan un efecto diferente.
- 2) Desarrollar estudios de intervención para analizar el efecto de las estrategias ventilatorias en los enfermos.
- 3) Plantear estudios clínicos para evaluar los desenlaces a largo plazo de los enfermos con ventilación mecánica, como secuelas, incorporación a la vida laboral y personal habitual.
- 4) Es necesario evaluar la validez externa del modelo predictivo desarrollado para asegurar la generabilidad del mismo.



De un modo más experimental, la evolución de la investigación traslacional de la ventilación mecánica no excluye otros desarrollos paralelos, como la aparición de nuevos dispositivos de oxigenación extracorpórea (190-192). En el futuro próximo se dispondrá de catéteres y membranas oxigenadores extrapulmonares biocompatibles que harán innecesaria la anticoagulación, de dispositivos mínimamente invasivos, aptos para un soporte parcial que reducirá las necesidades de ventilación mecánica y de sedación de los pacientes. Es posible que los ECLS lleguen a ser tan cotidianos como hoy día los equipos de hemodiálisis, pero con la seguridad, calidad mejoradas y una portabilidad similar a una bomba de infusión continua. En resumen, no es impensable un nuevo cambio del paradigma en el manejo de la ventilación mecánica, que reconsidere el soporte ventilatorio en cuanto a indicación e intensidad, y que nos permita dejar en el pasado complicaciones como el daño pulmonar secundario, o la neumonía asociada a ventilación.

## **CONCLUSIONES**

Después del desarrollo del presente trabajo, se puede concluir:

1. La mortalidad a día 28 de los pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica ha disminuido a nivel internacional, a lo largo de un periodo de dieciocho años.
2. Existe un efecto del país sobre la mortalidad a día 28.
3. La variabilidad global de la mortalidad a día 28 entre los diferentes países ha disminuido a lo largo del tiempo.
4. En España se ha demostrado una disminución de la mortalidad a día 28 a lo largo del tiempo.
5. En España, no se ha evidenciado una variabilidad de la mortalidad entre las diferentes regiones geográficas.
6. Se ha demostrado una variabilidad en la aplicación de la ventilación protectora a lo largo del tiempo, así como entre las diferentes regiones.
7. En España se han producido cambios a lo largo del tiempo en el empleo de la sedación durante la ventilación mecánica, independientemente de posibles variables confusoras.
8. Se ha desarrollado un modelo de predicción para la mortalidad hospitalaria de los pacientes con necesidad de ventilación mecánica a las 24 horas de ingreso en UCI con una mejor discriminación y calibración que el SAPSII.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Sternbach GL, Varon J, Fromm RE, Sicuro M, Baskett PJ. Galen and the origins of artificial ventilation, the arteries and the pulse. *Resuscitation* 2001;49:119–122. 9.
2. Paracelso. Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541.
3. Vesalius A. *De humani corporis fabrica*, Lib. VII Cap. XIX: De vivorum sectione nonnulla, Basle. Oporinus; 1543. p. 658.
4. Hook R. An account of an experiment made by Mr. Hook, of preserving animals alive by blowing through their lungs with bellows. *Philosophical Transactions* 1666;2:539–540. 11.
5. Fothergill J. Observations of a case published in the last volume of the medical essays of recovering a man dead in appearance, by distending the lungs with air. *Philosophical Transactions* 1744;43:275–281.
6. Jones AF, inventor; Improvement in vacuum apparatus for treating diseases. U.S. patent 44,198 A. September 13, 1864.
7. Emerson JH, Loynes JA. The evolution of iron lungs: respirators of the body-encasing type. Cambridge: JH Emerson & Company; 1958.
8. Drinker P, Shaw LA. An apparatus for the prolonged administration of artificial respiration: I. A design for adults and children. *J Clin Invest* 1929;7:229–247.
9. Sykes MK, Bunker JP. The anaesthetist and the fever hospital. In: Sykes MK, Bunker JP, editors. *Anaesthesia and the practice of medicine: historical perspectives*. London: The Royal Society of Medicine Press Ltd. 2007. pp. 161–171.
10. Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet* 1953; 261:37–41.
11. Ibsen B. The anaesthetist's viewpoint on treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen. *Proc R Soc Med* 1954; 47(1): 72-4.
12. Engstrom CG. Treatment of severe cases of respiratory paralysis by the Engström universal respirator. *British Med J* 1954; 2(4889): 666-9.
13. John Scott Inkster. *BMJ* 2011;343:d7517.
14. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;290:319–323.
15. Barach AL, Martin J, Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1938;12:754–795
16. Slutsky AS, Brochard L, Dellinger RP, Downs JB, Gallagher TJ, Gattinoni L, Hickling K, Kackmarek RM, MacIntyre N, Marini JJ, et al. Consensus conference on mechanical

ventilation: January 28–30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part I. Intensive Care Med 1994; 20: 64–79.

17. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. Medicine 1944; 23:281–358.
18. Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Pulmonary barotrauma complicating positive end-expiratory pressure [abstract]. Am Rev Respir Dis 1975;111:921.
19. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis 1974;110:556–565.
20. Bouhuys A. Physiology and musical instruments. Nature 1969;221: 1199–1204.
21. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 294–323.
22. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. Proc Assoc Am Physicians 1998;110:482–488.
23. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. J Clin Invest 1997;99:944–952.
24. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. JAMA 2003; 289:2104–2112.
25. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med 2013;369:2126–2136.
26. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995; 333:817–822.
27. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. Am Rev Respir Dis 1984;129:385–387. 32. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. Am Rev Respir Dis 1982; 126:166–170.

28. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:166–170.
29. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372–377.
30. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308.
31. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, et al.; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159–2168.
32. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, et al.; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116.
33. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Esp ´osito DC, Pasqualucci MdeO, Damasceno MCT, Schultz MJ. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1651–1659.
34. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, et al.; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369: 428–437.
35. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, Munari M, Boifava S, Cornara G, Della Corte F, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:2620–2627.
36. Robert D, Gérard M, Leger P, Buffat J, Jennequin J, Holzapfel L, et al. Permanent mechanical ventilation at home via a tracheotomy in chronic respiratory insufficiency. *Rev Fr Mal Respir* 1983; 11: 923–36.
37. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862–5.

- 38.Delaubier A, Guillou C, Mordelet M, Rideau Y. Early respiratory assistance by nasal route in Duchenne's muscular dystrophy. *Agressologie* 1987; 28: 737–8.
- 39.Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333:817–22. Elliot MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A new gold standard? *Intensive Care Med* 2002; 28: 1691–4.
- 40.Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–76.
- 41.Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931–5.
- 42.American Thoracic Society. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283–91.
- 43.Bram Rochweg, Laurent Brochard, Mark W. Elliott, Dean Hess, Nicholas S. Hill, Stefano Nava, Paolo Navalesi, Massimo Antonelli, Jan Brozek, Giorgio Conti, Miquel Ferrer, Kalpalatha Guntupalli, Samir Jaber, Sean Keenan, Jordi Mancebo, Sangeeta Mehta, Suhail Raoof, (members of the task force). Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50(2): 1602426.
- 44.Goldstone JC. Physiology of positive-pressure ventilation. En: Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, Suter PM, editores. *Oxford textbook of critical care*. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 1309-11.
- 45.Henderson WR, Chen L, Amato MBP, Brochard LJ. Fifty years of research in ARDS: respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196 (7): 822-833.
- 46.Chatburn RL, El-Khatib M, Mireles-Cabodevila E. A taxonomy for mechanical ventilation: 10 fundamental maxims. *Respir Care* 2014; 59(11): 1747-1763.
- 47.Hemmer M. Effects of mechanical ventilation on the other organs function. En: Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, Suter PM, editores. *Oxford textbook of critical care*. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 1341-44.



- 48.Pinsky MR. Effect of mechanical ventilation on heart-lung interactions. En: Tobin MJ, editor. Principles and practice of mechanical ventilation. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 729-57.
- 49.Pinsky MR. Heart-lung interactions. En: Marini JJ, Slutsky AS, editores. Physiological basis of ventilatory support. Lung biology in health and disease, Vol. 118. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 491-531.
- 50.Schmitt JM, Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. Crit Care Med 2001; 29(6): 1154-1158.
- 51.Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. Am J Physiol 1957; 189(3): 609-615.
- 52.Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage the role of oxygen, shock and related factors. A review. Am J Pathol 1976; 85: 209-28.
- 53.Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definition mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Resp Crit Care Med 1994; 149: 818-24.
- 54.Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. The ARDS Definition Task Force, Ranieri VM , Rubenfeld GD , Thompson BT , Ferguson ND , Caldwell E , Fan E , Camporota L , Slutsky AS. JAMA 2012; 307 (23): 2526-33.
- 55.Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, et al. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. Eur Respir J Suppl 2003; 47: 15s-25s.
- 56.Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(4): 346-55.
- 57.Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 294-323.
- 58.Pingleton SK. Complications of acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 1463-93.
- 59.Macklin CC. Histological indications of the sites of air leakage from the lung alveoli into the vascular sheaths during local overinflation of the living cat's lung. Can Med Assoc J 1938; 38(4): 401-2.

60. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. *Chest* 1992; 102(2): 568-72.
61. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Alía A, Brochard L, Stewart T, Benito S, Tobin M.J, Elizalde J, Palizas F, Cide, Pimentel J, González M, Soto L, Gabriel D'Empaire, Pelosi P. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 612-619.
62. Bouhuys A. Physiology and musical instruments. *Nature* 1969; 221:1199–1204.
63. Petersen GW, Baier H. Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. *Crit Care Med* 1983; 11:67–69.
64. Weg JG, Anzueto A, Balk RA, et al. The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 338: 341–346.
65. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556–565.
66. Egan EA. Effect of lung inflation on alveolar permeability to solutes. *Ciba Found Symp* 1976; 38:101–114.
67. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, et al. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 1984; 57:1809–1816.
68. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:880–884.
69. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(5): 1159-64.
70. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(5): 1194-203.
71. Gajic O, Dara SI, Méndez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32(9): 1817-24.
72. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5): 1327-34.

- 73.Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, et al. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with ALI. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 288: L426–L431.
- 74.Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
- 75.Imai Y, T. Kawano, K. Miyasaka, M. Takata, T. Imai, and K. Okuyama. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 1994; 150: 1550-4.
- 76.Takata, M., J. Abe, H. Tanaka, Y. Kitano, S. Doi, T. Kohsaka, and K. Miyasaka.. Intraalveolar expression of tumor necrosis factor a gene during conventional and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 272-9.
- 77.Tremblay, L., F. Valenza, S. P. Ribeiro, J. Li, and A. S. Slutsky. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52.
- 78.Martin TR. Cytokines and the acute respiratory distress syndrom (ARDS): a question of balance. *Nature Med* 1997; 3: 272-3.
- 79.Montgomery, A. B., M. A. Stager, C. J. Caricco, and L. D. Hudson. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:485-9.
- 80.Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284:43-44.
- 81.Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, De Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2104-12.
- 82.Murphy NC, Tremblay L, Engelberts JG, Slutsky AS, Romaschin A, Kavanagh BP. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 27-33.
- 83.Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM. et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.

- 84.The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-36.
- 85.Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Expiratory Pressure (Express) Study Group. *JAMA* 2008; 299 (6): 646-55.
- 86.Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(6): 637-45.
- 87.Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Anzueto A, Alia I, Brower RG, Stewart TE, Apezteguia C, Gonzalez M, Soto L, et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33:21–30.
- 88.Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(2): 160-6.
- 89.Gordo Vidal F, Delgado Arnaiz C, Calvo Herranz E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2007; 31:18-26.
- 90.Arthur S. Slutsky, V. Marco Ranieri. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med* 2013; 369: 2126-2136.
- 91.Peñuelas O, Esteban A, Frutos-Vivar F, Aramburu J. Validez de los criterios diagnósticos del síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Med Intensiva* 2006; 30 (5): 212-7.
- 92.Wennberg JE.: 'Unwarranted variations in healthcare delivery: implications for academic medical centres' *BMJ* 2002; 325: 961–4.
- 93.Pearson RJ.C, Smedby B, Berfenstam R, Logan RF.L, Burgess AM, Peterson OL. Hospital case load in Liverpool New England, and Upsala: an international comparison. *Lancet* 1968; 2: 559-566.
- 94.Lewis CE. Variations in the incidence of surgery. *N Engl J Med* 1969; 281: 880-884
- 95.Vayda E. A comparison of surgical rates in Canada and in England and Wales. *N Engl J Med* 1973; 289: 1224-1229.

- 96.Plant JC, Percy I,Bates T. Incidence of Gallblader disease in Canada, England, and France. Lancet 1973; 2: 249-251.
- 97.Wennberg JE, Gittelsohn A. Small area variations in health care delivery. A population-based health information system can guide planning and regulatory decision-making. Science 1973; 18: 1102-1108.
- 98.Variation in surgical practice: a proposal for action. En Frenkel ML, editor. Surgical care in the United States: a policy perspective. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1988; 58-79.
- 99.Small area variations and the practice style factor. En: Rutkow IM, editor. The socioeconomics of surgery. Washington: Mosby Co., 1989; 67-91.
- 100.Small area analysis and the medical care outcome problem. En: Sechest L, Perren E, Bunker J, editores. AHCPR Conference Proceedings: Research Methodology Strengthening Causal interpretation of nonexperimental data. Rockville, MD: DHSS publ 90-3454, 1990.
- 101.Ellwood PM. A technology of patient experience. N Engl J Med 1988; 318: 1549-1556.
- 102.Epstein M. The outcomes movement -will it get us where we want to go? N Engl J Med 1990; 323: 266-270.
- 103.Wennberg JE, Freeman JL, Shelton RM, Bubolz TA. Hospital use and mortality among Medicare beneficiaries in Boston and New Haven. N Engl J Med, 1989; 321: 1168-1170.
- 104.Gittelsohn A, Powe NR. Small area variations in health care delivery in Maryland. Health Serv Res 1995; 30: 295-317.
- 105.Plan de Calidad 2010 para el Sistema Nacional de Salud, del Ministerio de Sanidad y asuntos Sociales; estrategia 10, objetivo 10.1: pág 49. <http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/pncalidad/PlanCalidad2010.pdf>.
- 106.McPherson K, Wennberg JE, Hovind OE, Clifford P. Small-area variations in the use of common surgical procedures: an international comparison of New England, England, an Norway. N Engl J Med 1982; 307: 1310-1314.
- 107.Sanz-Barbero B, Otero García L, Blasco Hernández T. The effect of distance on the use of emergency hospital services in a Spanish region with high population dispersion: a multilevel analysis. Med Care 2012; 50(1): 27-34.
- 108.McPherson K.The best and the enemy of the good: randomized controlled trials, uncertainty, and assessing the role of patient choice in medical decision making. J Epidemiol Commun Health 1994; 8: 6-15.

109. Rubin R. Tasks in statistical inference for studying variation in medicine. *Med Care* 1993; 31: YS103-YS110.
110. Legorreta AP, Geffrey HS, Constantino GN, Kobylinski RW, Zatz SL. Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *JAMA* 1993; 270: 1429-1432.
111. Wennberg JE. Outcomes research, cost containment, and the fear of health care rationing. *N Engl J Med* 1990; 323: 1202-1204.
112. Goldberg HI, Cummings MA, Steinberg EP, Ricci EM, Shannon T, Soumerai SB et al. Deliverations on the dissemination of PORT products: translating research findings into improved patient outcomes. *Med Care* 1994; 32(Supl): JS90-100.
113. Roper LW, Winkenwerder W, Hackbarth GM, Krakauer H. Effectiveness in health care. An initiative to evaluate and improve medical practice. *N Engl J Med* 1988; 319: 1197-1202.
114. Wennberg JE. Unwanted Variations in the Rules of Practice. *JAMA* 1991; 265: 1306-1307.
115. Vellinga A, Bennett K, Murphy AW, Cormican M: Principles of multilevel analysis and its relevance to studies of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(10): 2316-2322
116. Wolkewitz M, Vonberg R, Grundmann H, Beyersmann J, Gastmeier P, Bärwolff S, Geffers C, Behnke M, Rüden H, Schumacher M: Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Crit Care* 2008; 12: R44.
117. Katsahian S, Boudreau C: Estimating and testing for center effects in competing risks. *Stat Med* 2011; 30(13):1608-1617.
118. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP: A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(6):648-653.
119. Rothen HU, Stricker K, Einfalt J, Bauer P, Metnitz PG, Moreno RP, Takala J: Variability in outcome and resource use in intensive care units. *Intensive Care Med* 2007, 33: 1329-1336.
120. Vincent J-L, Moreno R. Scoring systems in the critically ill. *Critical Care* 2010, 14: 207.
121. Abizanda R, Padrón A, Vidal B, Mas S, Belenguer A, Madero J, Heras A. Estimación pronóstica en enfermos críticos. Validación de un nuevo y muy sencillo sistema de

- estimación pronóstica de supervivencia en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 2006; 30(3): 101-8.
122. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R: A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 975-977.
123. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPSII) base on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-2963.
124. Keegan MT, Gajic O, Afessa B. Severity of illness scoring systems in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2011; 39: 163-169.
125. Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, Quarta CC, Pacilli AM, et al. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respir Care* 1995; 40 : 1042-7.
126. Sakr Y, Krauss C, Amaral AC, Rea-Neto A, Specht M, Reinhart K, Marx G. Comparison of the performance of SAPSII, SAPS 3, APACHE II, and their customized prognostic models in a surgical intensive care unit. *Br J Anesth* 2008; 101: 798-803.
127. Auriant I, Vinatier I, Thaler F, Tourneur M, Loirat P. Simplified acute physiology score II for measuring severity illness in intermediate care units. *Crit Care Med* 1998; 28: 1368-71.
128. Papadakis MA, Lee KK, Browner WS, Kent DL, Matcher DB, Kagawa MK, et al. Prognosis of mechanically ventilated patients. *West J Med* 1993; 159: 659-64.
129. Portier F, Defouilloy CH, Muir JF, and the French Task Group for Acute Respiratory Failure in Chronic Respiratory Insufficiency. Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an Intensive Care Unit for acute respiratory failure. *Chest* 1992; 101: 204-10.
130. Frutos, I. Alia, I. Vallverdú, P. Revuelta, P. Saura, G M. Besso, J. Gener, J A. Gómez Rubí, S. González Prado, R. de Pablo, S. Benito, A. Esteban. Prognosis in a cohort of patients undergoing mechanical ventilation in 72 intensive care units in Spain. *Med Intensiva* 2003; 27: 162-8.
131. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, Raymondos K, Rios F, Nin N, Apezteguía C, Violi DA, Thille AW, Brochard L, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Pelosi P, Soto L, Tomicic V, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow HH, Zeggwagh AA, Anzueto A. Evolution of mortality over time in

- patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(2): 220-30.
132. Thille AW, Peñuelas O, Lorente JA, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Panizo J, Esteban A, Frutos-Vivar F. Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective analysis of clinical autopsies. *Crit Care* 2017; 21(1): 254.
133. Lombardi R, Nin N, Peñuelas O, Ferreiro A, Rios F, Marin MC, Raymonds K, Lorente JA, Koh Y, Hurtado J, Gonzalez M, Abroug F, Jibaja M, Arabi Y, Moreno R, Matamis D, Anzueto A, Esteban A; VENTILA Group. Acute Kidney Injury in Mechanically Ventilated Patients: The Risk Factor Profile Depends on the Timing of Aki Onset. *Shock* 2017; 48(4): 411-417.
134. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, Raymonds K, Ríos F, Violi DA, Thille AW, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Soto L, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow HH, Zeggwagh AA, Anzueto A, Sznajder JI, Esteban A; Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. VENTILA Group. *Intensive Care Med* 2017; 43(2): 200-208.
135. Tejerina E, Pelosi P, Muriel A, Peñuelas O, Sutherasan Y, Frutos-Vivar F, Nin N, Davies AR, Rios F, Violi DA, Raymonds K, Hurtado J, González M, Du B, Amin P, Maggiore SM, Thille AW, Soares MA, Jibaja M, Villagomez AJ, Kuiper MA, Koh Y, Moreno RP, Zeggwagh AA, Matamis D, Anzueto A, Ferguson ND, Esteban A; for VENTILA group. Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *J Crit Care* 2017; 38: 341-345.
136. Peñuelas O, Muriel A, Frutos-Vivar F, Fan E, Raymonds K, Rios F, Nin N, Thille AW, González M, Villagomez AJ, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Kuiper MA, Anzueto A, Ferguson ND, Esteban A. Prediction and Outcome of Intensive Care Unit-Acquired Paresis. *J Intensive Care Med*. 2016 Apr 13. PMID: 27080128 ahead of printing.
137. Lorente JA, Cardinal-Fernández P, Muñoz D, Frutos-Vivar F, Thille AW, Jaramillo C, Ballén-Barragán A, Rodríguez JM, Peñuelas O, Ortiz G, Blanco J, Pinheiro BV, Nin N, del Carmen Marin M, Esteban A, Thompson TB. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med* 2015; 41(11):1921-30.



138. Muriel A, Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Arroliga AC, Abaira V, Thille AW, Brochard L, Nin N, Davies AR, Amin P, Du B, Raymondos K, Rios F, Violi DA, Maggiore SM, Soares MA, González M, Abroug F, Bülow HH, Hurtado J, Kuiper MA, Moreno RP, Zeggwagh AA, Villagómez AJ, Jibaja M, Soto L, D'Empaire G, Matamis D, Koh Y, Anzueto A, Ferguson ND, Esteban A. Impact of sedation and analgesia during noninvasive positive pressure ventilation on outcome: a marginal structural model causal analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41(9): 1586-600.
139. Sutherasan Y, Peñuelas O, Muriel A, Vargas M, Frutos-Vivar F, Brunetti I, Raymondos K, D'Antini D, Nielsen N, Ferguson ND, Böttiger BW, Thille AW, Davies AR, Hurtado J, Rios F, Apezteguía C, Violi DA, Cakar N, González M, Du B, Kuiper MA, Soares MA, Koh Y, Moreno RP, Amin P, Tomicic V, Soto L, Bülow HH, Anzueto A, Esteban A, Pelosi P; VENTILA GROUP. Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Crit Care* 2015;19:215.
140. Coudroy R, Jamet A, Peñuelas O, Thille AW. Use of Type III procollagen measurement as predictor of lung fibroproliferation in ARDS: early measurement for earlier antifibroproliferative therapy? *Intensive Care Med* 2015; 41(6): 1159-60.
141. Peñuelas Ó, Thille AW, Esteban A. Discontinuation of ventilatory support: new solutions to old dilemmas. *Curr Opin Crit Care.* 2015 Feb;21(1):74-81.
142. Peñuelas O, Melo E, Sánchez C, Sánchez I, Quinn K, Ferruelo A, Pérez-Vizcaíno F, Esteban A, Navajas D, Nin N, Lorente JA, Farré R. Antioxidant effect of human adult adipose-derived stromal stem cells in alveolar epithelial cells undergoing stretch. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 188(1): 1-8.
143. Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gómez-Gallego F, Martín-Pellicer A, Frutos-Vivar F, Peñuelas O, Nin N, Esteban A, Lorente JA. Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *J Crit Care* 2013; 28(4): 365-70.
144. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Peñuelas O, Cortés-Puch I, Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Frutos-Vivar F. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(7): 761-7.
145. Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gómez-Gallego F, Martín-Pellicer A, Frutos-Vivar F, Peñuelas O, Nin N, Esteban A, Lorente JA. Genetic predisposition to acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Shock* 2013; 39(3):255-60.

146. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Modelado multinivel y longitudinal usando Stata. College Station, TX: Stata Press . 2008.
147. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, Beckman A, Johnell K, Hjerpe P, Råstam L, Larsen K: A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health* 2006, 60: 290-297.
148. Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer, 2001: 53-86.
149. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology* 2009; 20(4): 488-495.
150. Zlotnik A, Abaira V. A general-purpose nomogram generator for predictive logistic regression models. *Stata J* 2015; 15 : 537-46.
151. Steyerberg EW, Harrell FE, Jr., Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models. Efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 2001 ; 54 : 774 -81.
152. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-55.
153. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:170-7.
154. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci M de O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(16): 1651-9.
155. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (2): CD003844.
156. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865–73.

157. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747–55.
158. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 724-31.
159. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308: 1985-92.
160. Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, et al. Effect of noninvasive ventilation on tracheal reintubation among patients with hypoxemic respiratory failure following abdominal surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1345–53.
161. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: A randomized clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1711–9.
162. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med* 2016; 42: 82–92.
163. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care* 2017; 21 (1): 183.
164. Nguyen YL, Perrodeau E, Guidet B, Trinquart L, Richard JC, Mercat A, et al. Mechanical ventilation and clinical practice heterogeneity in intensive care units: a multicenter case-vignette study. *Ann Intensive Care* 2014; 4(1): 2.

- 165.Tonelli MR, Curtis JR, Guntupalli KK, Rubenfeld GD, Arroliga AC, Brochard L. An official multi-society statement: the role of clinical research results in the practice of critical care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185: 1117–1124.
- 166.Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, Francois B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 380-6.
- 167.Laffey JG, Madotto F, Bellani G, Pham T, Fan E, Brochard L, et al; LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5(8): 627-638.
- 168.Sakr Y, Moreira CL, Rhodes A, Ferguson ND, Kleinpell R, Pickkers P et al. The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: Results from the extended prevalence of infection in intensive care study. *Crit Care Med* 2015; 43: 519-26.
- 169.Wallace D.J, Angus DC, Barnato A. E, Kramer A.A, Kahn J. M. Nighttime Intensivist Staffing and Mortality among Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2012; 366 (22): 2093-101.
- 170.Kahn J.M, Goss C.H, Heagerty P.J, Kramer A.A,. O'Brien C.R, Rubenfeld G.D. Hospital Volume and the Outcomes of Mechanical Ventilation. *N Engl J Med* 2006; 355 (1): 41-50.
- 171.Kelly,DM, Kutney-Lee A, McHugh MD, Sloane DM, Aiken LH. Impact of Critical Care Nursing on 30-Day Mortality of Mechanically Ventilated Older Adults. *Crit Care Med*. 2014; 42(5): 1089–1095.
- 172.Needleman J, Buerhaus P, Pankratz S, Leibson CL, Stevens SR, Harris M. Nurse staffing and inpatient hospital mortality. *New Engl J Med* 2011; 364 (11): 1037-45.

- 173.Tarnow-Mordi WO, C. Hau, A. Warden, A.J. Shearer. Hospital mortality in relation to staff workload: a 4-year study in an adult intensive-care unit. *Lancet* 2000; 356 (9225): 185-189.
- 174.Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311 (13): 1308 - 1316.
- 175.Miller RR III, Dong L, Nelson NC, et al; Intermountain Healthcare Intensive Medicine Clinical Program. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(1):77-82.
- 176.Cooper J, Rosenfeld J, Murray L, Arabi Y, Davies A, D'Urso P, Kossmann T, Ponsford J, Seppelt I, Reilly P, Wolfe R, for the DECRA Trial Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 2011, 364:1493-1502.
- 177.Chang DW, Shapiro MF. Association Between Intensive Care Unit Utilization During Hospitalization and Costs, Use of Invasive Procedures, and Mortality. *JAMA Intern Med* 2016; 176(10):1492-1499.
- 178.Valley TS, Sjoding MW, Ryan AM, Iwashyna TJ, Cooke CR. Association of intensive care unit admission with mortality among older patients with pneumonia. *JAMA* 2015; 314(12):1272-1279.
- 179.Lilly CM, Swami S, Liu X, Riker RR, Badawi O. Five Year Trends of Critical Care Practice and Outcomes. *Chest* 2017; 152 (4): 723-735.
- 180.Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL,

Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. Crit Care Med 2017; 45 (3): 486-552.

- 181.N. Mas, P. Olaechea, M. Palomar, F. Alvarez-Lerma, R. Rivas, X. Nuvials, R. Gimeno, M. Catalán, M.P. Gracia<sup>c</sup> I. Seijas, Grupo ENVIN-UCI. Análisis comparativo de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos españolas por causa médica y quirúrgica. Med Intensiva 2015; 39: 279-89.
- 182.F. Frutos, I. Alia, M R. Lorenzo, J. García Pardo, M. Nolla, J. Ibáñez, J P. Tirapu, S. Macias, J. Blanco, S. Benito, A. Anzueto, A. Esteban. Utilización de la ventilación mecánica en 72 unidades de cuidados intensivos en España. Med Intensiva 2003; 27: 1-12.
- 183.Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:126-34.
- 184.Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:724-31.
- 185.Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;308:1985-92.
- 186.Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, et al.; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med 2013;41:263–306.
- 187.Jackson, D.L., Proudfoot, C.W., Cann, K.F., and Walsh, T. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. Crit Care 2010; 14: R59

- 188.Graham PL, Cook DA. Prediction of risk of death using 30-day outcome: a practical end point for quality auditing in intensive care. *Chest* 2004; 125(4):1458-1466.
- 189.Wagner DP, Knaus WA, Harrell FE, Zimmermann JE, Watts CH. Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis. *Crit Care Med* 1994; 22: 1359-72.
- 190.Noble DW, Peek GJ. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure: past, present and future. *Anaesthesia* 2010; 65: 971–979.
- 191.Finney SJ, Cordingley JJ, Griffiths MJD, Evans TW. ECMO in adults for severe respiratory failure finally comes of age: just in time? *Thorax* 2010; 65: 194–5.
- 192.Abrams D, Brodie D. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Respiratory Failure. *Chest* 2017; 152 (3): 639–649.

# **ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS**



## Índice de figuras

Figura 1: Imagen representativa de la caja de cerramiento corporal (body enclosing box).

Figura 2: "Spirophore" o espiroesfera o espiroforo.

Figura 3: Pulmón de hierro personalizado.

Figura 4: Pulmotor (Henrich Dräger), 1907.

Figura 5: Pulmón de acero, respirador Drinker 1950.

Figura 6: Sala ocupada con pacientes con ventilador tipo Collins-Drinker.

Figura 7: Ventilador multi-persona de presión negativa en el Boston Children's Hospital.

Figura 8: Ventilador volumétrico Engström modelo 200.

Figura 9: Primeros ventiladores utilizados en las UCIs españolas.

Figura 10: Ventiladores utilizados en las UCIs españolas, llamados de segunda generación.

Figura 11: Parámetros fisiopatológicos respiratorios durante la ventilación mecánica.

Figura 12: Fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por el ventilador, VILI.

Figura 13: Imágenes histopatológicas representativas procedentes de necropsias de pulmones de pacientes con ventilación mecánica.

Figura 14: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos.

Figura 15: Diagrama de barras con la mortalidad a día 28 de los pacientes con ventilación mecánica mayor de 12 horas de los países participantes durante los años de estudio.

Figura 16: Gráfico de cajas de los parámetros ventilatorios aplicados a los pacientes a los días 1, 3 y 7.

Figura 17: Gráfico de cajas de los parámetros de mecánica pulmonar de los pacientes a los días 1, 3 y 7 desde el inicio de la ventilación mecánica.

Figura 18: Gráfico de regresión para análisis de la mortalidad a día 28.

Figura 19: Histograma con la evolución de la utilización de los modos ventilatorios empleados en España.

Figura 20: Gráfico de cajas de los parámetros ventilatorios aplicados a los pacientes en España.

Figura 21: Gráfico de cajas de los parámetros de mecánica pulmonar de los pacientes en España.

Figura 22: Variabilidad de la mortalidad a día 28 de las Sociedades Regionales Científicas de la SEMICYUC a lo largo de los periodos del estudio.

Figura 23: Variabilidad de la estrategia ventilatoria protectora entre las Sociedades Regionales Científicas de la SEMICYUC a lo largo de los periodos del estudio

Figura 24: Validación interna del modelo predictivo a las 24 horas de ingreso en UCI de mortalidad hospital.

Figura 25: Nomograma del modelo predictivo VENTILA/GETAFE a las 24 horas de ingreso para mortalidad UCI.

Figura 26: Nomograma del modelo predictivo VENTILA/GETAFE a las 24 horas de ingreso para mortalidad hospitalaria.

## Índice de tablas

Tabla 1: Características basales de los pacientes incluidos, por periodo de estudio.

Tabla 2: Comparación de variables asociadas al manejo ventilatorio y complicaciones durante el periodo de ventilación mecánica.

Tabla 3: Desenlaces clínicos comparando los estudios de los cuatro periodos.

Tabla 4: Análisis bivariado y regresión logística multinivel ajustada de los estimadores de mortalidad día 28 después del ingreso en UCI

Tabla 5: Participantes de las Sociedades Regionales científicas de la SEMICYUC.

Tabla 6: Características basales demográficas de los pacientes incluidos en España.

Tabla 7: Motivos de inicio de la ventilación mecánica en España.

Tabla 8: Manejo clínico y evolución de los pacientes durante la ventilación mecánica en España

Tabla 9: Desenlaces clínicos durante la ventilación mecánica en España.

Tabla 10: Riesgo de mortalidad en UCI y a los 28 días ajustada en España.

Tabla 11: Análisis bivariado de la práctica de la sedación de los pacientes ventilados mecánicamente más de 12 horas en España.

Tabla 12: Estimación de la calibración colapsada de la escala SAPSII probabilidad estimada de la mortalidad hospitalaria comparada con la mortalidad observada.

Tabla 13: Modelo final ajustado para mortalidad en UCI.

Tabla 14: Modelo final ajustado para mortalidad hospitalaria en España.

Tabla 15: Estimación de las proporciones observadas y predichas del modelo de mortalidad hospitalaria dividido en quintiles.

## **ANEXOS**

## **Anexos**

**I. Aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del 2016.**

**II. Aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios 2016.**

**III. Definiciones operativas.**



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA

D. RICARDO SANZ FERNÁNDEZ, Presidente del Comité Ético de  
Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del 25 de febrero de 2016 (AC3/16)  
ha evaluado la documentación correspondiente al proyecto titulado:  
**"Estudio observacional, internacional y multicéntrico sobre el manejo  
de ventilación mecánica."**

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación  
con los objetivos del proyecto y están justificados los riesgos y molestias  
previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para  
llevar a cabo el proyecto.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto sea realizado por el Dr. Oscar  
Peñuelas Rodríguez del Servicio de Medicina Intensiva de Hospital  
Universitario de Getafe, como investigador principal.



Lo que firmo en Getafe, a 25 de febrero de 2016.

Fdo: D. Ricardo Sanz Fernández  
Presidente del CEIC  
Hospital Universitario de Getafe.



Hospital Universitario  
de Getafe  
Comité Ético de  
Investigación Clínica

Anexo II. Copia de la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios del estudio internacional de ventilación mecánica.

|   |  |  |
|---|--|--|
| <br>MINISTERIO<br>DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL<br>E IGUALDAD  | <br>AGENCIA ESPAÑOLA DE<br>MEDICAMENTOS Y<br>PRODUCTOS SANITARIOS | DEPARTAMENTO<br>DE MEDICAMENTOS<br>DE USO HUMANO |
| <b>ASUNTO:</b> RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO  |  |  |
| <b>DESTINATARIO:</b> D. ÓSCAR PEÑUELAS RODRÍGUEZ  |  |  |
| <p>Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 28 de abril de 2016, por D. ÓSCAR PEÑUELAS RODRÍGUEZ, para la clasificación del estudio titulado "CUARTO ESTUDIO INTERNACIONAL DE VENTILACIÓN MECÁNICA", y cuyo promotor es D. ÓSCAR PEÑUELAS RODRÍGUEZ, se emite resolución.</p> <p>Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas recibidas por el solicitante con fecha 29 de abril y 3 de mayo de 2016, en contestación a las aclaraciones solicitadas el 29 de abril y 3 de mayo de 2016.</p> <p>El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <b>RESUELVE</b> clasificar el estudio citado anteriormente como "Estudio Observacional No Posautorización" (abreviado como No-EPA).</p> <p>Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) <sup>(1)</sup>, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.</p> <p>El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del DHG y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.</p> <p><a href="mailto:informacion@aemps.es">informacion@aemps.es</a></p> <p>CI/CAJAPERO, 1 - EDIFICIO<br/>GRUPO 10000</p> |  |  |

### Anexo III: Definiciones operativas de las variables incluidas en el estudio.

|   |  |
|---|--|
| Exacerbación de EPOC                                      | Paciente con diagnóstico previo de EPOC y presencia de exacerbación aguda que requiere ventilación mecánica  |
| Asma  | Inicio de ventilación mecánica debido a estatus asmático y/o exacerbación aguda en paciente con historia previa de hiperreactividad bronquial  |
| Otra enfermedad pulmonar crónica                          | Paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica diferente de EPOC (fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, etc ...)   |
| Síndrome distress respiratorio agudo                      | Basado en los criterios diagnósticos establecidos por la AECC: inicio agudo, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ , infiltrado bilateral en la radiografía de tórax, ausencia de insuficiencia cardíaca.                 |
| Insuficiencia respiratoria hipoxémica postoperatoria      | Pacientes, previamente no ventilados, sometidos a cirugía abdominal o torácica que no fueron desconectados de la ventilación mecánica.   |
| Edema agudo de pulmón o insuficiencia cardíaca congestiva | Pacientes con (1) edema pulmonar cardiogenico, (2) insuficiencia cardíaca congestiva con disnea grave e infiltrados alveolares pulmonares, (3) shock cardiogénico  |
| Aspiración  | Pacientes con episodio de paso de contenido gástrico a la vía aérea.   |
| Neumonía  | Pacientes con nuevos infiltrados pulmonares radiográficos o empeoramiento de infiltrados previos asociado a fiebre/hipotermia y leucocitosis/leucopenia.   |
| Sepsis  | Basado en los criterios establecidos por la Conferencia Consenso de Sepsis de la ACCP/SCCM: respuesta inflamatoria sistémica (hipertermia/hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis/leucopenia) secundario a infección. |
| Trauma  | Inicio de ventilación mecánica por trauma torácico, abdominal o múltiple (no incluye el traumatismo craneoencefálico).   |
| Parada cardíaca   | Inicio de ventilación mecánica debido al cese súbito e inesperado de la actividad cardíaco-pulmonar.   |
| Enfermedad neurológica                                    | Inicio de ventilación mecánica debida a disminución del nivel de consciencia secundario a encefalopatía metabólica, sobredosis/intoxicación, ictus, trauma craneoencefálico.   |
| Enfermedad neuromuscular                                  | Inicio de ventilación mecánica debido a afectación del sistema nervioso periférico, placa motora o del músculo   |
| Barotrauma  | Presencia de al menos uno de los siguientes: enfisema intersticial, neumotórax, neumomediastino, neumoperitoneo, o enfisema subcutáneo (excluido el secundario a traumatismo o yatrogenia)                                     |



|  |   |
|--|---|
| Neumonía adquirida en UCI                          | Modificado de los criterios del CDC que requiere un nuevo infiltrado pulmonar radiográfico persistente durante 48 horas ó temperatura corporal > 38,5°C ó < 35,0°C, a leucocitosis mayor de 10.000/ $\mu$ L ó menos de 3000/ $\mu$ L, presencia de esputo purulento o cambios del aspecto del esputo, o aislamiento de bacterias patógenas en el aspirado traqueal. |
| Fracaso Cardiovascular / shock                     | Presión arterial media por debajo de 70 mm Hg durante 2 horas consecutivas y necesidad de soporte vaosactivo, a cualquier dosis durante más de 2 horas.   |
| Fracaso renal agudo                                | Definido como un incremento agudo en la cifra de creatinina de más de 2 mg/dL (177 $\mu$ mol/L), o el doble del valor basal en pacientes con enfermedad renal crónica y/o necesidad de cualquier forma de diálisis aguda.   |
| Fracaso Hepático                                   | Definido como una elevación aguda de la cifra de bilirrubina mayor de 2 mg/dL (34 $\mu$ mol/L)  |
| Fracaso hematológico / coagulopatía                | Definido como el descenso en la cifra de plaquetas mayor del 25% de la cifra basal, o menor de 50.000/microliter.   |
| Inicio de la liberación de la ventilación mecánica | Tiempo que el médico responsable considera que el paciente es capaz de mantener la respiración espontánea.  |

Abreviaturas.: AECC, Conferencia Consenso Americano-Europea; ACCP/SCCM, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care MedicineCDC, Centers for Disease Control and Prevention

## **APÉNDICE – FORMULARIOS DE RECOGIDA DE DATOS**



**Gasometría previa al comienzo de la ventilación mecánica:** pH, PaCO<sub>2</sub> (mmHg / kPa), PaO<sub>2</sub> (mmHg / kPa), FiO<sub>2</sub> (%), SpO<sub>2</sub> (%)

## **5) MODELO DEL VENTILADOR**

1. Dräger Medical
2. Hamilton Medical AG
3. Maquet Critical Care AG
4. Nelcor Puritan Bennett Inc
5. GE HealthCare (Centiva 5).
6. Newport Medical Instruments (Newport).
7. Respironics.
8. Tema (Horus 4).
9. K. Takaoka Ind. Com. Ltda (servoventilador carmel).
10. Viasys Healthcare Inc (Avea).
11. Otros

|  |                              |
|--|------------------------------|
| CUARTO ESTUDIO INTERNACIONAL DE VENTILACIÓN MECÁNICA | FORMULARIO VM-Monitorización |
|  | Caso No:                     |

### MONITORIZACIÓN

Desde el día 0 (se considera el día 0 desde la hora del inicio de la ventilación mecánica hasta las 8:00 am del día siguiente, que se considerará a su vez el día 1). *Los siguientes datos se recogerán diariamente a la misma hora (se recomienda a las 8:00am) mientras el paciente continúe con ventilación mecánica.*

|  |   |
|--|---|
| <b>Gasometría arterial</b>                     | Registrar los valores de la gasometría arterial inmediatamente antes del inicio de la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) y después de 1 hora de iniciar la ventilación mecánica, si disponible.<br>La gasometría debe ser recogida diariamente (durante un máximo de 28 días) a la misma hora (se recomienda a las 8:00 am) mientras el paciente permanezca con ventilación mecánica.  |
| pH   |   |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg / kPa)                 |   |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg / kPa)                  |   |
| FiO <sub>2</sub> (%)                           |   |
| SatO <sub>2</sub> (%)                          |   |
| <b>Modo ventilatorio</b>                       | Los modos ventilatorios y los parámetros ventilatorios deben de ser recogidos a la hora después de la intubación orotraqueal y de forma diaria (hasta un máximo de 28 días) mientras el paciente permanezca con ventilación mecánica.<br>Los modos ventilatorios y los parámetros ventilators se obtendrán al mismo momento en que se recogen los valores de la gasometría. Si no se obtiene la gasometría arterial, los valores se recogerán a las 8:00 am.<br><b><i>Recomendamos la recogida diaria de todos los parámetros ventilatorios solicitados para evitar al máximo los valores perdidos y mejorar la calidad del registro.</i></b> |
| Ventilación Asistida-controlada                |   |
| Presión de soporte                             |   |
| SIMV   |   |
| SIMV-PS  |   |
| PCV  |   |
| Control Volumen Regulado por Presión (CVRP)    |   |
| APRV/ BIPAP                                    |   |
| Alta frecuencia                                |   |
| Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)     |   |
| Otras (especificar)                            |   |
| <b>Parámetros ventilatorios</b>                |   |
| Frecuencia respiratoria (rpm) (total/pautadas) |   |
| Volumen Tidal(ml)                              |   |
| Presión pico (cmH <sub>2</sub> O)              |   |
| Presión meseta (cmH <sub>2</sub> O)            |   |
| PEEP aplicada (cmH <sub>2</sub> O)             |   |
| <b>Terapias co-adjugantes</b>                  |   |

|   |  |
|---|--|
| Posición Prono (recoger la duración en horas)     | Se registrará la duración de la técnica cuando se use.   |
| Esteroides (sí/no)                                | Indicación de esteroides de forma aguda por parte del médico responsable (tratamiento sustitutivo en caso de shock séptico, reagudización de EPOC, dosis bajas sustitutivas. No se incluyen terapias crónicas con corticoides. |
| Sedación (sí/no)                                  | Se considerará SÍ cuando el paciente reciba perfusión continua durante más de 3 horas.   |
| Interrupción diaria de la sedación ((sí/no)       |  |
| Medicación  |  |
| Midazolam (dosis diaria total)                    |  |
| Propofol (dosis diaria total)                     |  |
| Lorazepam (dosis diaria total)                    |  |
| Dexmedetomidine (dosis diaria total)              |  |
| Analgesia (sí/no)                                 |  |
| Medicación  |  |
| Morfina (dosis diaria total)                      |  |
| Fentanilo (dosis diaria total)                    |  |
| Remifentanilo (dosis diaria total)                |  |
| Sufentanilo (dosis diaria total)                  |  |
| Relajantes musculares (perfusión continua: sí/no) |  |

## VENTILACION NO INVASIVA

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| CUARTO ESTUDIO INTERNACIONAL DE VENTILACIÓN MECÁNICA | <b>FORMULARIO<br/>VNI-A</b> |
| HOSPITAL   | <b>Caso No:</b>             |

### **MOTIVO DE INICIO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA (Seleccionar sólo 1 ítem)**

1. **Hipercapnia**
  - e. **Exacerbación aguda de EPOC:** Paciente con diagnóstico previo de EPOC (criterios ATS 1999) y que presenta una exacerbación que requiere ventilación mecánica.
  - f. **Asma:** ventilación mecánica iniciada por estatus asmático y/o exacerbación aguda en un paciente con historia previa de enfermedad con hiperreactividad bronquial.
  - g. **Otras enfermedades crónicas respiratorias:** Paciente con el diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica diferente de EPOC (fibrosis pulmonar, o cualquier enfermedad intersticial pulmonar, SAHS...).
  
1. **Hipoxemia**
  - a. **Síndrome de distress respiratorio agudo:** Basado en la definición Berlin (formas moderado y grave): desarrollo de insuficiencia respiratoria en la primera semana desde un insulto clínico conocido (trauma, pancreatitis, transfusión masiva, neumonía, aspiración gástrica), no explicado por fallo cardíaco o sobrecarga hídrica; ratio  $PaO_2/FiO_2 < 200$  con PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax.
  - b. **Postoperatorio:** todos los pacientes sometidos a cirugías (programadas o urgentes) y que no fueron extubados en quirófano al finalizar a la cirugía.
  - c. **Insuficiencia cardíaca congestiva:** pacientes con (a) edema pulmonar cardiogénico agudo, (b) insuficiencia cardíaca con disnea grave con/sin infiltrados pulmonares radiográficos, (c) shock cardiogénico.
  - d. **Aspiración:** pacientes que tengan evidencia de contenido gástrico en la vía aérea o aspirado traqueal.
  - a. **Neumonía:** Nuevos infiltrados alveolares o empeoramiento de infiltrados previos asociado a fiebre (hipotermia y leucocitosis/leucopenia (Criterios ATS/IDSA 2005-2007).
    - i. Adquirida en la comunidad.
    - ii. Adquirida en Hospital.
  - e. **Sepsis:** Basado en los criterios establecidos por la Conferencia Consensus ACCP/SCCM: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (hipertermia/hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis/leucopenia) secundario a infección.
  - b. **Trauma múltiple (politraumatismo):** Trauma torácico, o abdominal o trauma múltiple (no incluir si es únicamente trauma craneal).
  - c. **Parada Cardíaca:** Súbita e inesperado cese de la función cardíaca.
  - f. **Otras:** Cualquier causa no mencionada arriba.
2. **Neurológico / Enfermedad Neuromuscular:** Fracaso respiratorio debido a coma y/o empeoramiento primario del sistema nervioso periférico, músculo o placa motora.
  
2. **Enfermedad fase terminal/ Orden de no intubar**

**FECHA DE INICIO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA**

(día/mes/año) \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ **HORA (hora: minutos) \_\_\_\_:** \_\_\_\_

**Gasometría previa al comienzo de la ventilación mecánica no invasiva:** pH, PaCO<sub>2</sub> (mmHg / kPa), PaO<sub>2</sub> (mmHg / kPa), FiO<sub>2</sub> (%), SpO<sub>2</sub> (%).

|  |                  |
|--|------------------|
| CUARTO ESTUDIO INTERNACIONAL DE VENTILACIÓN MECÁNICA | FORMULARIO VNI-A |
| HOSPITAL   | Caso No:         |

Este formulario se rellenará cuando el paciente reciba ventilación no invasiva (VNI)

**MARCA / MODELO DE RESPIRADOR:** Indicar el tipo de respirador utilizado para aplicar la VNI.

**INTERFASE:** Seleccionar el tipo de interfase (MASCARA ORAL-NASAL, FACIAL; NASAL; CASCO)

### **MONITORIZACIÓN GASOMETRÍA ARTERIAL Y PARÁMETROS VENTILATORIOS**

Recoger los datos de la gasometría (arterial o venosa) y los parámetros ventilatorios desde el inicio de la VNI y de acuerdo con la práctica clínica habitual de la unidad.

|   |  |
|---|--|
| <b>Fecha</b>  | Registrar la fecha y hora de cada nuevo registro de gasometría arterial o venoso y los parámetros respiratorios.                           |
| <b>Hora</b>   |  |
| <b>Gasometría arterial</b>  |  |
| <b>pH</b>   | Gasometría arterial o venoso de acuerdo con las prácticas de cada centro y después de los cambios de los parámetros respiratorios.         |
| <b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg / kPa)</b>  |  |
| <b>PaO<sub>2</sub> (mmHg / kPa)</b>   |  |
| <b>Base excess, mmol/L</b>  |  |
| <b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>  |  |
| <b>FiO<sub>2</sub></b>  |  |
| <b>Parámetros Ventilatorios</b><br>(Recoger los parámetros ventilatorios que esté recibiendo el paciente en el momento de la gasometría)        | Registrar los parámetros ventilatorios en el mismo momento de la gasometría y después de posibles cambios de los parámetros ventilatorios. |
| <b>Modo de ventilación</b>  |  |
| <b>Presión inspiratoria, cmH<sub>2</sub>O</b><br>(IPAP / pressure support... i.e. peek applied inspiratory pressure, not just relative to EPAP) |  |
| <b>Presión expiratoria, cm H<sub>2</sub>O</b><br>(EPAP / PEEP)  |  |
| <b>volumen tidal , ml</b>   |  |
| <b>Frecuencia respiratoria, rpm</b>   |  |
|   |  |



|   |  |
|---|--|
| <b>Consciencia</b><br>(en el momento de la gasmetría) |  |
| <b>Escala RASS</b>                                    |  |
| <b>Sedación (sí/no)</b>                               |  |
| Midazolam (dosis diaria total)                        | Registrar los parámetros ventilatorios en el mismo momento de la gasometría y después de posibles cambios de los parámetros ventilatorios. |
| Propofol (dosis diaria total)                         |  |
| Lorazepam (dosis diaria total)                        |  |
| Dexmedetomidina (dosis diaria total)                  |  |
| Morfina (dosis diaria total)                          |  |
| Fentanilo (dosis diaria total)                        |  |
| Remifentanilo (dosis diaria total)                    |  |
| Sufentanilo (dosis diaria total)                      |  |

|  |                          |
|--|--------------------------|
| CUARTO ESTUDIO INTERNACIONAL DE VENTILACIÓN MECÁNICA | FORMULARIO<br>FALLO- VNI |
|  | Caso No:                 |

**FRACASO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA (VNI): sí / no**

**RAZÓN PRIMARIA DEL FRACASO** (seleccionar solamente una razón)

- |    |  |                          |                          |
|----|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. | Hipercapnia                            | <input type="checkbox"/> |                          |
| 2. | Hipoxemia                              | <input type="checkbox"/> |                          |
| 3. | Aumento del trabajo respiratorio       | <input type="checkbox"/> |                          |
| 4. | Secreciones bronquiales                | <input type="checkbox"/> |                          |
| 5. | Encefalopatía / Coma                   |                          | <input type="checkbox"/> |
| 6. | Parada Cardíaca                        | <input type="checkbox"/> |                          |
| 7. | Hipotensión / Shock                    | <input type="checkbox"/> |                          |
| 8. | Mala colaboración / Intolerancia a VNI |                          | <input type="checkbox"/> |
| 9. | Otras _____                            |                          |                          |

**MONITORIZACIÓN EN EL MOMENTO DEL FRACASO DE LA VNI**

| IPAP /<br>presión<br>soporte   | EPAP /<br>PEEP | Frecuencia<br>Respiratoria | Volumen<br>Tidal | Frecuencia<br>cardíaca | Presión<br>arterial | RASS |
|--|----------------|----------------------------|------------------|------------------------|---------------------|------|
| Registrar estas variables en el momento que el médico responsable considere que la VNI ha fracasado. |                |                            |                  |                        |                     |      |

**INTUBACION OROTRAQUEAL:**

Fecha y hora de intubación orotraqueal: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_ (día/mes/año); (hora:minutos)

**SI INTUBACION RELLENAR FORMULARIOS DE MONITORIZACIÓN VM Y WEANING**

Recoger los datos desde el día 0 (se considera día 0 desde la hora de inicio de la ventilación mecánica, invasiva o no invasiva) hasta las 8:00 am del día siguiente, que es considerado a su vez el día 1). Todos los datos deben ser recogidos diariamente a la misma hora (se recomienda a las 8:00 am) mientras el paciente continúe con ventilación mecánica.

| COMPLICACIONES DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA  |  |
|---|--|
| <b>Barotrauma (sí / no)</b>   | Indicar si el paciente tiene fuga aérea (neumotórax, enfisema subcutáneo, neumomediastino, neumopericardio) secundario a ventilación mecánica (72 h después de procedimientos de inserción de catéter venoso central). No considerar barotrauma secundario a trauma costal.                |
| <b>Neumonía asociada a Ventilador (sí/ no)</b>  | Indicarlo cuando el médico responsable del paciente incluye el diagnóstico o el paciente recibe antibióticos específicos para la neumonía asociada a ventilador.   |
| Infiltrados en la radiografía o escáner de tórax  |  |
| Leucocitosis / Leucopenia (Indicar cuando la cifra de leucocitos sea > 12,000 cells/ $\mu$ l ó <4,000 cell)   |  |
| Secreciones traqueobronquiales purulentas   |  |
| Fiebre / Hipotermia (Indicar cuando la temperatura, en el día correspondiente es > 38,5°C ó < 36°C)   |  |
| Cultivos positivos del aspirado tracheal (en caso afirmativo cuando el cultivo del aspirado tracheal se aíslan microorganismos potencialmente patógenos con crecimiento significativo; se excluyen del diagnóstico <i>Candida sp</i> , <i>negative coagulase staphylococcus</i> y flora orofaríngea normal) |  |
| <b>Sepsis (sí/no)</b>   | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (hipertermia/ hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis/leucopenia) secundario a infección.  |
| <b>Síndrome de distrés respiratorio agudo (sí/no)</b>   | Aparición de fracaso respiratorio a la semana de un insulto conocido, no explicado por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos, con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ con $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ e infiltrados alveolares pulmonares bilaterales. |
| <b>Debilidad adquirida en UCI (DACI) (sí/no)</b>  | Nueva tetraparesia flácida y arreflexica adquirida en UCI. Escala MRC total score <48 puntos o 80% de la puntuación máxima que persiste menos 24 horas, junto con la función de los pares craneales preservada.  |

|  |  |
|--|--|
| <b>FRACASO DE ÓRGANOS</b><br>Disfunción de órganos desarrollada después del inicio de la ventilación mecánica. Registrar diariamente a las 8 am el valor absoluto de las variables asociadas al fracaso de órganos.  |  |
| <b>Cardiovascular</b>  |  |
| Presión arterial media < 70 mmHg (al menos durante 2 horas consecutivas)   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fármacos Vasoactivos: (al menos durante 3 horas)</li> <li>o Dopamina o Dobutamina &lt; 5 µg/Kg/min</li> <li>o Dopamina &gt; 5 µg/Kg/min or Norepinefrina ≤ 0.1 µg/Kg/min</li> <li>o Dopamina &gt; 15 µg/Kg/min or Norepinefrina &gt; 0.1 µg/Kg/min</li> </ul> |  |
| <b>Hepático:</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubina (mg/dl ó µmol/L)</li> </ul>  |  |
| <b>Renal:</b>  |  |
| Creatinina (mg/dl ó µmol/L)  |  |
| Balance hídrico (entradas /salida) (ml)  |  |
| Terapia de sustitución renal (sí/no)   |  |
| Diuresis ( < 500 cc/día (sí/ no)   |  |
| <b>Hematológico:</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Cifra de plaquetas (x 10<sup>6</sup>/µL)</li> </ul>   |  |
| <b>Neurológico:</b>  |  |
| Escala Glasgow Coma  | Registrar el valor previo al inicio de la sedación.  |
| Delirium (sí/no)   | Se considera si (criterios CAM): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala Richmond Agitation and Sedation entre -3 y + 4 Y</li> <li>• Cambios del estado mental agudos Y</li> <li>• Falta de atención Y</li> <li>• Pensamiento desorganizado Ó nivel de consciencia alterado</li> </ul> |

**WEANING****METODO DE WEANING EN EL PRIMER INTENTO:** Rellenar:

- **Prueba de respiración espontánea:** Elegir método (tubo en T, CPAP, Presión de soporte < 7 cmH<sub>2</sub>O).
- **Reducción progresiva de la presión de soporte:** Elegir método (presión de soporte, SIMV-PSV, PSV, Otros).

**Fracaso del primer intento de weaning (sí / no):****En caso afirmativo: indicar motivo (seleccionar sólo 1 ítem):**

1. Aumento del trabajo respiratorio: uso de musculatura accesorio, movimiento paradójico del abdomen, retracción de espacio intercostal y/o patrón de respiración rápida y superficial.
2. Hipoxemia: descenso SatO<sub>2</sub> < 90% & FiO<sub>2</sub> > 50%
3. Acidosis Respiratoria : pH < 7,30 & PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg
4. Disminución del nivel de consciencia.
5. Hemodinámico: hipertensión, hipotensión, arritmias.
6. Otros.

**Método de weaning en pacientes que fallaron el primer intento:**

- Prueba Diaria de respiración espontánea: Elegir método (tubo en T, CPAP, Presión de soporte < 7 cmH<sub>2</sub>O).
- Reducción gradual de la presión de soporte: Elegir método (presión de soporte, SIMV-PSV, PSV, Otros).

**¿EL WEANING FUE INTERRUMPIDO Y NO REINICIADO?** Seleccionar en aquellos pacientes que el proceso de weaning no se continuó nunca.

**EXTUBACIÓN**

**DÍA DE LA PRIMERA EXTUBACION:** Diferenciar entre extubación PROGRAMADA (el médico encargado del paciente decide que el paciente puede ser extubado y se ejecuta la extubación) de la extubación ACCIDENTAL (auto-extubación no planeada del paciente o cuando sea resultado de una extubación accidental durante alguna maniobra).

**REINTUBACION:** Recoger cualquier reintubacion después de extubacion durante el ingreso en UCI del paciente. Recoger fecha y hora del evento.

**Gasometría previa a la extubación programada:** pH, PaCO<sub>2</sub> (mmHg / kPa), PaO<sub>2</sub> (mmHg / kPa), FiO<sub>2</sub> (%), SpO<sub>2</sub> (%)

**MOTIVO FUNDAMENTAL DE REINTUBACION: (Seleccionar sólo 1 ítem).**

- Obstrucción de vía superior: presencia de estridor inspiratorio asociado a signos de trabajo respiratorio o edema de glotis confirmado con la visualización directa de la glotis durante la reintubación.
- Acúmulo de secreciones. Secretions: Fracaso respiratorio debido a la incapacidad de eliminar adecuadamente las secreciones bronquiales por tos débil, ausencia de tos.
- Incremento del trabajo respiratorio uso de musculatura accesoria, movimiento paradójico del abdomen, retracción de espacio intercostal y/o patrón de respiración rápida y superficial.
- Insuficiencia cardiaca congestiva: Fracaso respiratorio debido a disfunción del ventrículo izdo. estimado mediante ecocardiografía o aumento de las presiones de llenado de ventrículo izdo, junto con signos radiográficos o ecocardiográficos (líneas B) de congestión pulmonar).
- Empeoramiento del nivel de consciencia:

**Utilización de Ventilación No Invasiva (VNI) para evitar reintubación:** Recoger la fecha y hora:

1. Como prevención del fracaso respiratorio postextubación: El uso de VNI antes del desarrollo de signos de trabajo respiratorio (e.g. inmediatamente después de la extubación).
2. Como tratamiento del fracaso respiratorio postextubación: uso de VNI después de la aparición de signos de trabajo respiratorio.

**TRAQUEOSTOMÍA:** Indicar la fecha de realización de la traqueostomía y el método de realización de la misma (PERCUTÁNEA o QUIRÚRGICA) e indicar si el paciente cuando es dado de alta si se retiró la cánula de traqueostomía.

**DESENLACES CLÍNICOS**

**FECHA DE ALTA DE LA UCI:** Registrar el momento del alta de UCI (día/mes/año) y su estado al alta (traslado a otra UCI, fallecimiento, alta a la planta de hospitalización).

**FECHA DE ALTA DEL HOSPITAL:** Introducir la fecha del alta del hospital del paciente y su estado al alta (vivo/muerto).

**DESTINO AL ALTA DESDE EL HOSPITAL:** Indicar el destino desde el hospital de los pacientes supervivientes: domicilio, unidad de crónicos, unidad de weaning, otro hospital agudo.

**DECISION DE ADECUACIÓN DEL SOPORTE TERAPÉUTICO (AST):** Indicar si el paciente tiene orden de adecuación del soporte terapéutico durante su estancia en UCI. Recoger el día de la decisión.